

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

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2014

Том 59

№ 5

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ № 5 – 2014

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	5	Изменение роли продуктов питания, содержащих радионуклиды, в формировании доз внутреннего облучения населения в различные периоды после аварии на Чернобыльской АЭС <i>А.В. Панов, В.В. Пономаренко, Е.В. Марочкина</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	14	Психофизиологический прогноз атеросклероза у пациента с острой лучевой болезнью I степени тяжести <i>Н.А. Метляева</i>
	23	Fukushima-1 NPP Accident: Doses of Irradiation of Emergency Workers and Population. Overview of the Japanese Data <i>V.F. Stepanenko, M. Hoshi</i> Авария на АЭС Фукусима-1: дозы облучения персонала при аварийных работах и населения. Обзор данных японских специалистов <i>В.Ф. Степаненко, М. Хоши</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	32	Результаты дистанционной лучевой терапии метастазов колоректального рака в печень <i>О.К. Курпешев, Н.Ю. Флоровская</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	37	Роль ПЭТ/КТ с ^{11}C-/^{18}F-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы <i>И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков</i>
ОБЗОР	55	Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы <i>А.Р. Иксанова, В.М. Сотников, Г.А. Паньшин</i>
ДИСКУССИЯ	64	Проблема количественной оценки и классификации радиационных пороговых величин <i>С.В. Осовец</i>
	72	О проблеме статистического подхода к пороговым эффектам <i>В.Ю. Соловьев</i>
ХРОНИКА	74	Итоги 61-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 21–25 июля 2014 г.) <i>А.В. Аклеев, Т.В. Азизова, Р.М. Алексахин, В.К. Иванов, А.Н. Котеров, И.И. Крышев, С.Г. Михеенко, А.В. Рачков, С.А. Романов, А.В. Сажин, С.М. Шинкарев</i>
НОВЫЕ КНИГИ	83	Р.В. Ставицкий, Л.А. Лебедев, А.Л. Лебедев, А.Ю. Смыслов. Количественная оценка гомеостатической активности здоровых и больных людей. — М.: ГАРТ, 2013, 130 с.
	84	В.А. Костылёв, Б.Я. Наркевич. Радиационная безопасность в медицине. Учебное пособие. — М.: АМФ-Пресс, 2014, 200 с.

CONTENTS № 5 – 2014

RADIATION SAFETY	5	Variations in the Role of Radionuclide Containing Foodstuffs in Dose Formation from Internal Irradiation of the Population in Different Periods after the Chernobyl NPP Accident <i>A.V. Panov, V.V. Ponomarenko, E.V. Marochkina</i>
RADIATION MEDICINE	14	Adverse Prognosis of Multifocal Atherosclerosis of Patient, who Transferred Acute Radiation Disease I Degree of Severity <i>N.A. Metlyaeva</i>
	23	Fukushima-1 NPP Accident: Doses of Irradiation of Emergency Workers and Population. Overview of the Japanese Data <i>V.F. Stepanenko, M. Hoshi</i>
RADIATION THERAPY	32	Outcomes of External Beam Radiation Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases <i>O.K. Kurpeshev, N. Yu. Florovskaiya</i>
	37	The Role of ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT in the Detection of Recurrent Prostate Cancer in Patients with Biochemical Recurrence <i>I.P. Aslanidis, D.M. Pursanova, O.V. Mukhortova, T.A. Katunina, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov</i>
REVIEW	55	Hypofractionation in Radiation Therapy of Prostate Cancer <i>A.R. Iksanova, V.M. Sotnikov, G.A. Panshin</i>
DISCUSSION	64	Quantitative Assessment and Classification of Threshold Radiation Values <i>S.V. Osovets</i>
	72	The Problem of a Statistical Approach to Threshold Effects <i>V.Yu. Soloviev</i>
CHRONICLE	74	Results of the 61st Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21–25 July, 2014) <i>A.V. Akleyev, T.V. Azizova, R.M. Aleksakhin, V.K. Ivanov, A.N. Koterov, I.I. Kryshev, S.G. Mikheyenko, A.V. Rachkov, S.A. Romanov, A.V. Sazhin, S.M. Shinkarev</i>
NEW BOOKS	83	R.V. Stavitskiy, L.A. Lebedev, A.L. Lebedev, A. Yu. Smyslov. Quantity evaluation of homeostatic activity of healthy and sick men. — Moscow, 2013, 130 c.
	84	V.A. Kostylev, B.Ya. Narkevitch. Radiation Safety in Medicine. Training manual. — Moscow, 2014, 200 pp.

А.В. Панов, В.В. Пономаренко, Е.В. Марочкина

ИЗМЕНЕНИЕ РОЛИ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ РАДИОНУКЛИДЫ, В ФОРМИРОВАНИИ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

A.V. Panov, V.V. Ponomarenko, E.V. Marochkina

Variations in the Role of Radionuclide Containing Foodstuffs in Dose Formation from Internal Irradiation of the Population in Different Periods after the Chernobyl NPP Accident

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка закономерностей изменения вкладов основных дозообразующих продуктов питания, содержащих радионуклиды, в формирование доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, в течение 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС и анализ факторов, определяющих дозоформирование у человека.

Материал и методы: Исследование проведено на примере двух областей России, в наибольшей степени пострадавших от аварии на ЧАЭС. В каждой из областей изучены сельские населенные пункты Красногорского района в Брянской области и Плавского района в Тульской области. Эти районы отличаются как по уровням загрязнения ^{137}Cs , так и почвенными характеристиками. Для населенных пунктов исследуемых районов выполнены модельные расчеты уровней загрязнения ^{137}Cs сельскохозяйственной и природной пищевой продукции, потребляемой населением после аварии на ЧАЭС в период 1990–2010 гг. Оценена динамика содержания ^{137}Cs в продуктах питания, а также доз внутреннего облучения населения в течение 20 лет после аварии на ЧАЭС в отсутствие защитных мероприятий.

Результаты: На основе полученных модельных данных проанализировано изменение радиоэкологической ситуации в сельских населенных пунктах, подвергшихся воздействию аварии на ЧАЭС. Описаны закономерности загрязнения ^{137}Cs сельскохозяйственной и природной пищевой продукции, а также особенности формирования доз внутреннего облучения сельского населения в различные периоды после аварии на ЧАЭС. Оценки проведены с учетом радиоэкологического, нормативного и временного факторов.

Выводы: На основе модельных расчетов показано достоверное изменение во времени соотношения вклада сельскохозяйственных и природных продуктов питания в дозу внутреннего облучения населения на различных типах почв. Так, через 4 года после аварии на ЧАЭС на легких (песчаных, легко-, среднесуглинистых) почвах основной вклад в формирование дозы внутреннего облучения населения вносили сельскохозяйственные продукты — 65 % (молоко — 35 %), а вклад грибов был около 35 %. К 2000 г. вклад грибной компоненты возрос до 50 %. На тяжелых (глинистых) почвах в 1990 г. вклад сельскохозяйственных продуктов питания в дозу внутреннего облучения населения был на уровне 80 % (молоко — 45 %). К настоящему времени вклад в дозу внутреннего облучения от грибов на этих почвах вырос до 30 %. Такие особенности объясняются разной скоростью снижения с течением времени после аварии на ЧАЭС коэффициентов перехода ^{137}Cs из легких и тяжелых почв в сельскохозяйственные и природные продукты питания.

Ключевые слова: Чернобыльская авария, дозы внутреннего облучения населения, удельная активность радионуклидов в продуктах питания, коэффициенты перехода ^{137}Cs

ABSTRACT

Purpose: Estimation of regularities of variations in the contribution of the main dose-forming foodstuffs contaminated by radionuclides to the dose formation from internal irradiation of the population in the Chernobyl affected area 20 years after the accident and analysis of factors responsible for dose formation in humans.

Material and methods: A study was performed in the two regions of Russia most affected after the Chernobyl accident. In the both regions rural settlements were investigated Krasnogorsk district in the Bryansk region and Plavsk district in the Tula region. These are distinguished in both levels of ^{137}Cs contamination and soil properties. For the settlements of studied areas, module calculations of level ^{137}Cs contamination of agricultural and natural food products, consumed by the residents after the Chernobyl accident, from 1990 to 2010 are executed. The dynamics of ^{137}Cs contamination of food products, as well as dose to the residents from internal exposure during 20 years after the accident without application of countermeasures were evaluated.

Results: Based on the obtained of modular data, changes in the radioecological situation in the affected rural settlements were analyzed. Regularities were described of ^{137}Cs contamination of farm and natural food products, as well as peculiar features of dose formation from internal exposure in various periods after the Chernobyl accident. The estimates took into account radioecological, regulatory and time factors.

Conclusion: Based on the model calculations, significant variations in time of the ratio contribution of agricultural and natural foods in the internal dose of the population in different soil types are shown. Thus, 4 years after the accident, on light (sandy, light and medium-loam) soils the main contributor to the internal dose to the population was agricultural produce — 65 % (milk — 35 %), mushrooms — 35 %. By 2000, the contribution of the mushroom component increased to 50 %. On heavy (clay) soils, in 1990, the contribution of farm products to internal exposure of the residents amounted to 80 % (milk — 45 %). To date, the contribution to the internal dose of mushrooms on these soils grew to 30 %. These features are explained by different rate of decline with years of ^{137}Cs transfer factors from light and heavy soils to agricultural and natural food products.

Key words: Chernobyl accident, internal exposure doses, specific radionuclide activity in foodstuffs, ^{137}Cs transfer factor

Введение

В течение всего периода после аварии на Чернобыльской АЭС потребление населением, проживающим на радиоактивно загрязненных территориях, продуктов питания с повышенным содержанием радионуклидов было и остается определяющим фактором формирования у него доз внутреннего облучения [1]. Особенно существенно значение внутреннего облучения в регионах распространения малоплодородных почв (почв с низким содержанием питательных веществ, гумуса, кислым рН, легкого песчаного и супесчаного механического состава). В таких районах биологическая доступность радионуклидов, а как следствие и интенсивность их миграции в системе «почва–растение» выше, чем на более плодородных и тяжелых по механическому составу почвах. Это приводит к повышенному содержанию радионуклидов в сельскохозяйственной и природной продукции, определяя увеличение дозовой нагрузки на население [2]. В России такая различная биогеохимическая обстановка характерна для основной, наиболее загрязненной зоны, образовавшейся после аварии на ЧАЭС — легкие почвы в Брянской и Калужской областях, а более тяжелые почвы в Тульской и Орловской областях [3].

Анализ основных путей формирования доз внутреннего облучения населения и выделение основных дозообразующих пищевых продуктов являются важным этапом при оценке последствий радиоактивного загрязнения сельскохозяйственных угодий и природных экосистем, а также для обоснования наиболее рациональных направлений применения защитных мероприятий по реабилитации радиоактивно загрязненных территорий. В проведенных ранее исследованиях [4, 5] на примере населенных пунктов юго-западных районов Брянской области дан анализ вклада продуктов питания, содержащих радионуклиды, в формирование доз внутреннего облучения населения с учетом проводимых защитных мероприятий.

Однако экологическая ситуация на радиоактивно загрязненных территориях с течением времени меняется. Происходит снижение поступления радионуклидов в продукты питания, что связано как с радиоактивным распадом, так и с естественными природными биогеохимическими процессами. Причем коэффициенты перехода (КП) радионуклидов из почвы в природную пищевую продукцию снижаются значительно медленнее, чем в сельскохозяйственные продукты питания [6]. Это определяет необходимость исследования особенностей поступления радионуклидов в продукты питания и организм человека как в различных природных условиях, так и с течением времени после радиационной аварии.

Целью работы является оценка изменения вкладов основных дозообразующих продуктов питания в формирование доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях, в течение 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС, и анализ факторов, определяющих дозоформирование у человека.

Материал и методы

Объектом изучения являлись 58 сельских населенных пунктов Красногорского района в Брянской области и 107 сельских населенных пунктов Плавского района в Тульской области. Выбор данных районов для проведения исследования обусловлен двумя факторами. С одной стороны, они отличаются по уровням загрязнения ^{137}Cs — территория Красногорского района в гораздо большей степени загрязнена этим радионуклидом по сравнению с Плавским. Так, например, в 1990 г. плотность загрязнения ^{137}Cs территории населенных пунктов в Красногорском районе была в среднем 470 кБк/м^2 , а в Плавском районе этот показатель был на уровне 180 кБк/м^2 .

С другой стороны, данные районы различны по почвенным характеристикам, определяющим формирование доз внутреннего облучения населения. Почвы Красногорского района — легкие дерново-подзолистые песчаные, супесчаные и легко-, среднесуглинистые, а для Плавского района характерны тяжелые (глинистые) почвы, характеризующиеся низкими КП ^{137}Cs в сельскохозяйственные и природные пищевые продукты. Такие отличия как в плотностях загрязнения ^{137}Cs , так и в почвенных характеристиках определили и различные дозы внутреннего облучения населения. Например, в 1990 г. средние дозы внутреннего облучения жителей Красногорского района были на уровне $1,99 \text{ мЗв/год}$, а в Плавском районе $0,13 \text{ мЗв/год}$. К 2010 г. эти показатели снизились до уровней $0,4 \text{ мЗв/год}$ и $0,02 \text{ мЗв/год}$ соответственно.

В исследуемых населенных пунктах изучено изменение радиоэкологической обстановки для равных промежутков времени: 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 гг. При оценках доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов исследуемых районов необходимо было учесть, что в ряде из них, особенно в Красногорском районе, после аварии на ЧАЭС активно применялись защитные и реабилитационные мероприятия [4]. Это привело к значительному снижению доз внутреннего облучения населения. Поэтому с целью нивелирования влияния эффекта контрмер на первом этапе были проведены модельные расчеты по оценке загрязнения ^{137}Cs пищевых продуктов, которые были получены через соответствующие коэффициенты перехода для каждого вида

продуктов питания, периода времени после аварии и каждого типа почв.

Такой метод моделирования достаточно широко используется в радиоэкологических исследованиях [7]. Он позволяет охарактеризовать ситуацию в отсутствии активных мер радиационной защиты, избежать сезонной динамики загрязнения ^{137}Cs ряда пищевых продуктов, особенностей накопления радионуклидов в продукции (что очень важно для грибов, значительно отличающихся по степени накопления ^{137}Cs) и погоднo-климатических условий, а также других неконтролируемых факторов, в той или иной степени влияющих на дозоформирование.

Таблица 1

Коэффициенты перехода ^{137}Cs из разных групп почв в сельскохозяйственные продукты и грибы, (Бк кг^{-1})/(кБк м^{-2}) [8, 9]

Продукт	Группа почвы			
	Песчаные, супесчаные	Легко-, средне-суглинистые	Глинистые	Торфяные
1990 г.				
Молоко	0,75	0,35	0,15	4,0
Говядина	2,2	1,25	0,5	13,0
Свинина	1,0	0,5	0,15	2,4
Картофель	0,3	0,15	0,08	0,7
Грибы	32	10	2,5	50
1995 г.				
Молоко	0,3	0,12	0,08	1,4
Говядина	0,85	0,4	0,25	4,5
Свинина	0,7	0,15	0,1	1,4
Картофель	0,15	0,07	0,04	0,35
Грибы	20	6	1,5	30
2000–2010 гг.				
Молоко	0,2	0,07	0,03	0,6
Говядина	0,6	0,25	0,1	2
Свинина	0,3	0,1	0,05	1
Картофель	0,06	0,04	0,015	0,2
Грибы	13	4	1	20

Для оценок уровней загрязнения ^{137}Cs пищевых продуктов использовались данные о типовых КП (табл. 1), относящихся к группам почв, характерным для исследуемых населенных пунктов, согласно работам [8, 9]. Необходимо отметить, что если почвы в Плавском районе представлены только глинистыми почвами, то в Красногорском районе в ареале изучаемых населенных пунктов почвенный покров включает 34 % песчаных и супесчаных почв, 64 % легко- и среднесуглинистых почв и около 3 % торфяных почв. Таким образом, в Красногорском районе преобла-

дают более легкие по механическому составу почвы. Для каждого населенного пункта и года исследования удельную активность ^{137}Cs в различных продуктах питания оценивали с учетом почвенных характеристик: – в свинине и картофеле – по плотности загрязнения ^{137}Cs территории населенного пункта [10]; – в молоке и говядине – по плотности загрязнения ^{137}Cs участков лугопастбищных угодий в районе населенного пункта, где проводится выпас частных коров (по данным агрохимической службы Минсельхоза России); – в грибах – по плотности загрязнения ^{137}Cs лесов в районе населенного пункта, где проводится сбор населением даров леса (по данным Рослесхоза России).

На втором этапе исследования, на основе полученных модельных данных о загрязнении ^{137}Cs пищевых продуктов провели оценку годовой эффективной дозы внутреннего облучения взрослых жителей исследуемых населенных пунктов в каждый рассматриваемый год. Расчеты доз облучения населения велись отдельно для каждого населенного пункта в соответствии с МУ 2.6.1.2003–05 [11]. На основе полученных данных определяли вклад в дозу внутреннего облучения от пищевых продуктов путем расчета отношения дозы от каждого продукта к общей дозе внутреннего облучения. При расчетах доз внутреннего облучения взрослого населения для разных лет был принят один и тот же годовой рацион потребления пищевых продуктов во всех населенных пунктах: молоко — 200 л/чел., говядина — 8 кг/чел., свинина — 20 кг/чел., картофель — 190 кг/чел., грибы — 5 кг/чел. Такое допущение было принято для того, чтобы исключить из оценок региональные особенности питания населения, включающие также социальный фактор, т.е. изменения пищевой корзины в зависимости от экономических условий населения. Использованный в расчетах рацион питания был определен экспертами МАГАТЭ при реализации ряда международных проектов [12, 13]. Он включает в себя основные дозообразующие пищевые продукты местного производства, потребляемые сельским населением России, проживающим на территориях, в наибольшей степени подвергшихся воздействию от аварии на ЧАЭС. При этом предполагалось, что население потребляет собранные грибы из лесов, расположенных в радиусе 3 км вокруг населенного пункта.

Анализ полученных модельных данных по загрязнению ^{137}Cs пищевой продукции и его вкладу в формирование дозы внутреннего облучения населения, проводился путем усреднения результатов по всем населенным пунктам исследуемого района.

Результаты и обсуждение

После аварии на ЧАЭС происходило уменьшение уровней загрязнения ^{137}Cs пищевых продуктов, производящихся на радиоактивно загрязненной территории. Это было обусловлено как медленным снижением поверхностной плотности загрязнения почвы ^{137}Cs , связанным с распадом этого радионуклида, так и с уменьшением коэффициентов перехода радионуклидов в продукты питания из-за их закрепления в почве вследствие природных биогеохимических процессов. При анализе изменения уровней загрязнения ^{137}Cs пищевых продуктов в тестовых районах проводилась их сравнительная оценка с действующими

в настоящее время санитарно-гигиеническими нормативами [14, 15]. Это позволило определить период времени, когда производимая в частном секторе тестовых районов пищевая продукция стала соответствовать принятым в настоящее время неаварийным радиологическим стандартам.

По результатам моделирования видно, что спустя четыре года после аварии на ЧАЭС (1990 г.) среднее содержание ^{137}Cs в молоке из частного сектора Красногорского района превышало норматив (100 Бк/л) в среднем в 4 раза (рис. 1а). При этом в 60 % населенных пунктов Красногорского района молоко из частного сектора не соответствовало нормативу. К 2000 г. среднее содержание ^{137}Cs в молоке местно-

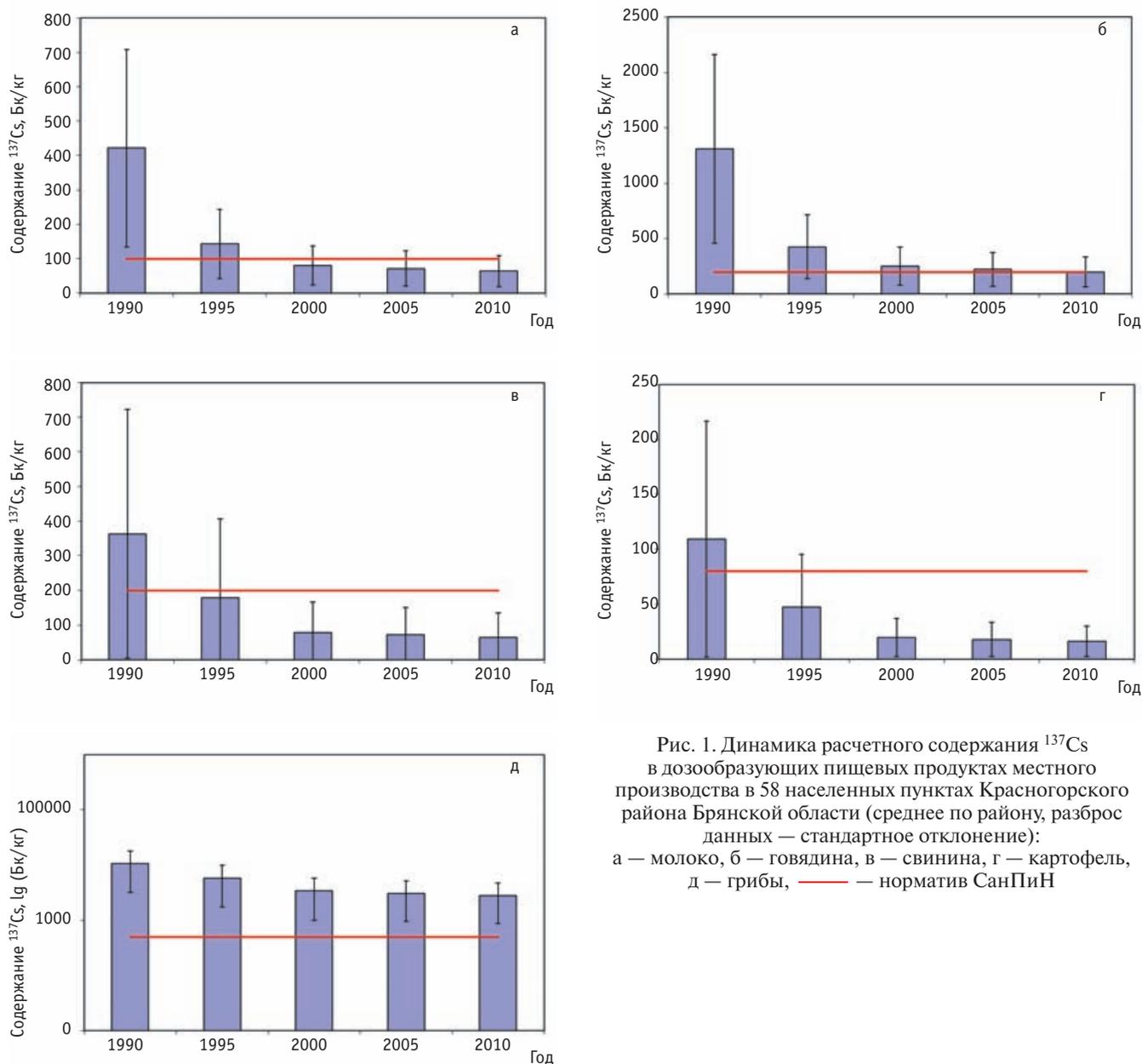


Рис. 1. Динамика расчетного содержания ^{137}Cs в дозообразующих пищевых продуктах местного производства в 58 населенных пунктах Красногорского района Брянской области (среднее по району, разброс данных — стандартное отклонение): а — молоко, б — говядина, в — свинина, г — картофель, д — грибы, — — норматив СанПиН

го производства было несколько ниже действующего норматива (около 80 Бк/л), однако до настоящего времени в 20 % населенных пунктов молоко из частного сектора все еще не соответствует нормативу.

Результаты модельных расчетов показали, что загрязнение ^{137}Cs говядины из личных подсобных хозяйств в Красногорском районе было и остается значительно выше, чем молока (рис. 1б). Однако, несмотря на более высокий норматив по содержанию данного радионуклида в мясе по сравнению с молоком (200 Бк/кг), в 1990 г. наблюдалось его превышение в 6,5 раз (среднее содержание ^{137}Cs около 1300 Бк/кг). Превышение действующего норматива в говядине наблюдалось почти во всех (более 85 %) населенных пунктах этого района. К 2010 г. ситуация значительно улучшилась. Так, среднее содержание ^{137}Cs в говядине из частного сектора уменьшилось до 200 Бк/кг. В то же время почти в 30 % населенных пунктов этого района норматив по содержанию ^{137}Cs в говядине все еще остается превышенным.

Такое высокое содержание ^{137}Cs в молоке и говядине в частном секторе Красногорского района в течение всего периода после аварии на ЧАЭС обусловлено тем, что частных коров, как правило, выпасают на низкопродуктивных лугопастбищных угодьях с высокими уровнями загрязнения этим радионуклидом и повышенными КП ^{137}Cs из почвы в луговую растительность и далее в продукцию животноводства [5]. В то же время, необходимо отметить, что представленные данные характеризуют ситуацию в отсутствие активных мер радиационной защиты. На практике, в рамках выполнения ряда ФЦП, а также региональных Программ проводились мероприятия в личных подсобных хозяйствах (в частности коренное улучшение лугопастбищных угодий и применение ферроцинсодержащих препаратов для коров), которые позволяли значительно снизить загрязнение молока и мяса ^{137}Cs [4].

Полученные на основе моделирования уровни загрязнения ^{137}Cs свинины в частном секторе Красногорского района на всем промежутке времени после аварии на ЧАЭС были гораздо ниже, чем говядины. Это связано с тем, что поросят держат на территории населенного пункта и кормят, как правило, зерном и овощами с гораздо более низким содержанием радионуклидов по сравнению с сеном и травой. Так, в свинине из частного сектора Красногорского района среднее содержание ^{137}Cs в 1990 г. было на уровне 360 Бк/кг, что превышало установленный в настоящее время норматив (200 Бк/кг) почти в 2 раза (рис. 1в). При этом такое превышение наблюдалось в 30 % населенных пунктов. Однако уже к 1995 г. ситуация нормализовалась и среднее содержание ^{137}Cs в свинине не превышало 180 Бк/кг, а количество насе-

ленных пунктов, где производилась свинина, не соответствующая нормативу, сократилось до 15 %.

По модельным данным в 1990 г. среднее содержание ^{137}Cs в картофеле из частного сектора населенных пунктов Красногорского района составляло около 110 Бк/кг, что превышало действующий норматив (80 Бк/кг по ^{137}Cs) почти в 1,5 раза (рис. 1г). При этом превышение норматива отмечалось в 25 % населенных пунктах этого района. К 1995 г. загрязнение ^{137}Cs картофеля значительно снизилось и в среднем было на уровне 45 Бк/кг (превышение норматива в 15 % населенных пунктов). К началу 2000-х гг. и далее содержание ^{137}Cs в картофеле из частного сектора Красногорского района было значительно ниже норматива (15–20 Бк/кг), и лишь в 5 % населенных пунктов при выращивании картофеля на участках с высокими уровнями загрязнения ^{137}Cs возможно превышение норматива для этого вида продукции.

Природная пищевая продукция на всем протяжении времени после аварии на ЧАЭС была и остается одним из ведущих источников поступления радионуклидов в организм человека. Так, вычисленное по модели содержание ^{137}Cs в грибах, собранных в лесах Красногорского района в 1990 г., более чем в 20 раз превышало действующий в настоящее время норматив, составляющий 500 Бк/кг по ^{137}Cs (рис. 1д). При этом превышение норматива было практически во всех населенных пунктах (около 98 %). За 20 лет, прошедших с 1990 г., ситуация с загрязнением ^{137}Cs грибов в Красногорском районе изменилась незначительно. В 2010 г. среднее содержание этого радионуклида в грибах Красногорского района находилось на уровне 2750 Бк/кг, и превышение норматива было отмечено в 80 % населенных пунктов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основными продуктами питания, содержащими ^{137}Cs и определяющими в настоящее время дозу внутреннего облучения населения в Красногорском районе Брянской области, являются грибы и, в несколько меньшей степени, молоко и говядина. Загрязнение ^{137}Cs свинины и картофеля в целом отвечает действующим нормативам и существенно не влияет на дополнительное облучение населения этого района.

Радиоэкологическая ситуация в Плавском районе Тульской области даже в первые годы после аварии на ЧАЭС была более благополучной по сравнению с Красногорским районом Брянской области. На это повлияли как меньшие уровни загрязнения ^{137}Cs сельскохозяйственных угодий и природных экосистем, так и низкие КП радионуклидов из почвы в пищевую продукцию. По модельным расчетам в 1990 г. средние уровни загрязнения ^{137}Cs молока из частного сектора Плавского района были в 4 раза ниже действующего в настоящее время норматива, и

ни в одном из населенных пунктов этого района превышение санитарно-гигиенического норматива не зафиксировано (рис. 2а). В настоящее время по результатам моделирования показано, что удельная активность ^{137}Cs в молоке из частного сектора населенных пунктов Плавского района находится на уровне 3–5 Бк/л.

Аналогичная ситуация складывалась и с загрязнением ^{137}Cs говядины (рис. 2б). Результаты модельных расчетов показывают, что через четыре года после аварии на ЧАЭС (1990 г.) средние уровни удельной активности ^{137}Cs в говядине из частного сектора Плавского района были около 85 Бк/кг, что гораздо ниже действующего в настоящее время норматива.

Так же, как и в ситуации с загрязнением ^{137}Cs молока, ни в одном населенном пункте этого района превышение норматива отмечено не было. К 2000 г. уровни загрязнения ^{137}Cs говядины снизились еще и в настоящее время находятся в диапазоне 10–15 Бк/кг.

Как видно из рис. 2в и 2г, содержание ^{137}Cs в продукции частного сектора Плавского района, производящейся на территории населенных пунктов (свинина и картофель), было значительно ниже действующих нормативов уже в первые годы после аварии. К настоящему времени содержание ^{137}Cs в этих продуктах питания из частного сектора близко к фоновому уровню, характерному для незагрязненных радионуклидами территорий.

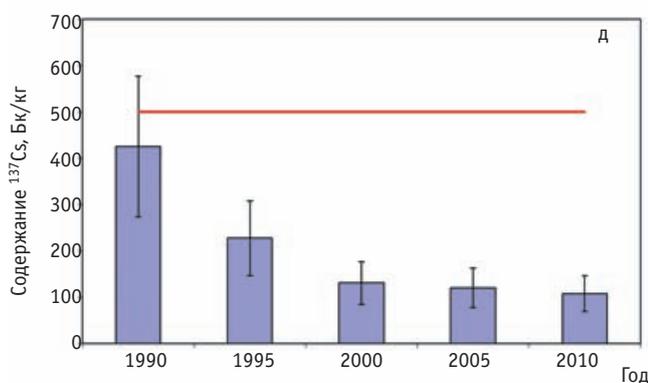
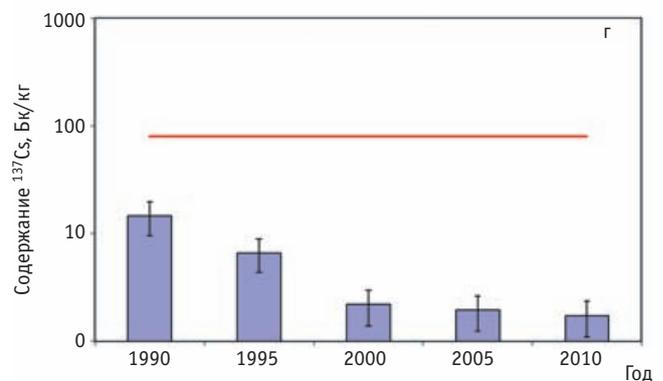
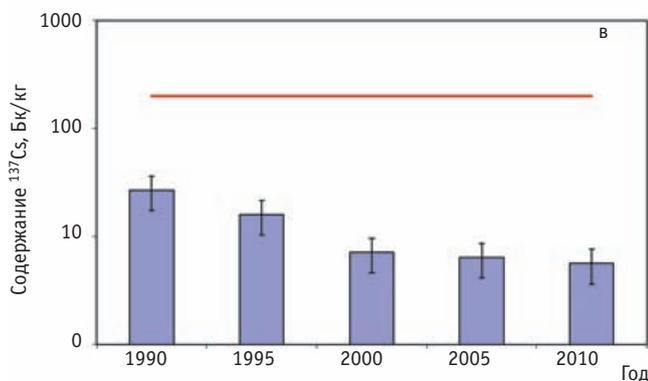
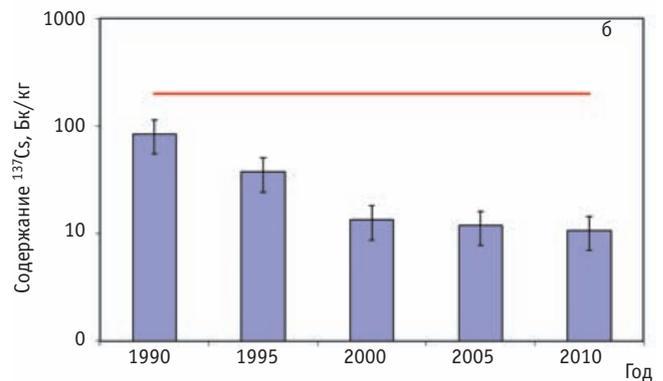
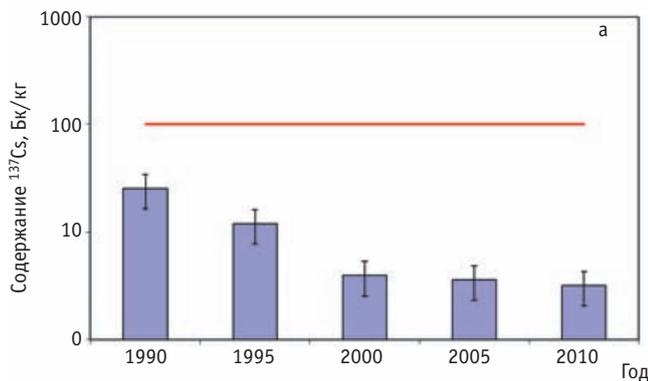


Рис. 2. Динамика расчетного содержания ^{137}Cs в дозообразующих пищевых продуктах местного производства в 107 населенных пунктах Плавского района Тульской области (среднее по району, разброс данных — стандартное отклонение): а — молоко, б — говядина, в — свинина, г — картофель, д — грибы, — — норматив СанПиН

Из всех рассмотренных пищевых продуктов Плавского района только в грибах по нашей ретроспективной оценке было возможно превышение действующего норматива по содержанию ^{137}Cs в 1990 г. Моделирование показало, что средние уровни загрязнения грибов этим радионуклидом приближались к нормативу (около 425 Бк/кг), а превышение отмечено в 35 % населенных пунктов. Однако уже к 1995 г. средние уровни загрязнения ^{137}Cs грибов были в два раза ниже действующего санитарно-гигиенического норматива и превышение было возможно только в 5 % населенных пунктов. К 2000 г. содержание ^{137}Cs в грибах в Плавском районе стало полностью отвечать установленному санитарно-гигиеническому нормативу (рис. 2д).

Представленные данные показывают, что уровни содержания ^{137}Cs в пищевых продуктах местного производства в Плавском районе Тульской области уже в первые годы после аварии в целом соответствовали действующим в настоящее время неаварийным санитарно-гигиеническим нормативам и не оказывали серьезного влияния на формирование дополнительного облучения населения.

Проведенный анализ вкладов основных дозообразующих продуктов питания, содержащих ^{137}Cs , в дозу внутреннего облучения населения и их динамики на основе модельных расчетов позволил определить особенности, характерные для регионов с различными почвенными характеристиками. Ввиду того, что после 2000 г. уровни загрязнения продуктов питания ^{137}Cs изменялись незначительно, полученные результаты оценок для периода 2000–2010 гг. были объединены. Так, по результатам моделирования показано, что через 3–5 лет после аварии на ЧАЭС на легких песчаных и суглинистых почвах Красногорского района Брянской области основной вклад в формирование дозы внутреннего облучения населения вносили сельскохозяйственные продукты питания (60–65 %), причем большая его часть приходилась на молоко — около 35 % (рис. 3). Вклад грибов не превышал 35–40 %. С течением времени вклад природных продуктов в формирование дозы внутреннего облучения населения увеличивался, и к 2000 г. он возрос до 50 %. Такие особенности объясняются различной динамикой снижения параметров миграции ^{137}Cs из почвы в сельскохозяйственные и природные пищевые продукты. КП ^{137}Cs в грибы снижаются во времени гораздо медленнее, чем в сельскохозяйственную продукцию [6]. Необходимо отметить, что вклад излучения от мяса в дозу внутреннего облучения практически не менялся во времени и составлял порядка 10 %, при этом соотношение говядины и свинины в этом вкладе было приблизительно одинаковым. Несмотря на то, что уровни загрязнения ^{137}Cs говядины были гораздо выше, чем свинины, ее потребление сельским

населением было в 2,5 раза меньше. Полученные данные позволяют сделать вывод, что на всем промежутке времени после аварии на ЧАЭС на легких почвах наибольший вклад в формирование дозы внутреннего облучения населения (порядка 75 %) вносят два продукта питания, содержащих радионуклиды, а именно молоко и грибы, причем вклад последних с течением времени только растет.

Выполненная на основе модельных расчетов оценка динамики вкладов основных дозообразующих продуктов питания местного производства, содержащих ^{137}Cs , в дозу внутреннего облучения населения Плавского района Тульской области, для которого характерны более тяжелые глинистые почвы, показала некоторое отличие от результатов, полученных для легких песчаных и суглинистых почв. Так, вклад сельскохозяйственных продуктов питания в дозу внутреннего облучения населения этого района был гораздо выше на всем рассмотренном промежутке времени (1990–2010 гг.) и составлял вначале 80 %, а за 20 лет несколько снизился до 68 % (рис. 3). Вклад грибов в формирование дозы внутреннего облучения населения, несмотря на рост во времени (с 20 до 30 %), был заметно ниже, чем у жителей Красногорского района. Также стоит указать на больший вклад молока и картофеля в дозу внутреннего облучения Плавского района Тульской области.

В целом можно отметить, что с течением времени после радиоактивных выпадений, несмотря на различную динамику снижения накопления ^{137}Cs в сельскохозяйственной и природной пищевой продукции и перераспределения вкладов этих видов продукции в дозу внутреннего облучения на разных типах почв, эта доза непрерывно снижается. Представленные в настоящем исследовании результаты достаточно хорошо согласуются с данными, полученными другими авторами для различных периодов после аварии на ЧАЭС [16–20].

Выводы

1. На основе модельных расчетов показано достоверное изменение во времени соотношения вклада сельскохозяйственных и природных продуктов питания в дозу внутреннего облучения населения на различных типах почв. Через 4 года после аварии на ЧАЭС на легких (песчаных, супесчаных, легко-, среднесуглинистых) почвах основной вклад в формирование дозы внутреннего облучения населения вносили сельскохозяйственные продукты — 65 % (молоко — 35 %), а вклад грибов был около 35 %. К 2000 г. вклад грибной компоненты возрос до 50 %. На тяжелых (глинистых) почвах в 1990 г. вклад сельскохозяйственных продуктов в дозу внутреннего облучения населения был на уровне 80 % (молоко — 45 %). К на-

стоящему времени вклад в дозу внутреннего облучения от грибов на этих почвах вырос до 30 %. Такие особенности объясняются разной скоростью снижения коэффициентов перехода ^{137}Cs из легких и тяжелых почв в сельскохозяйственные и природные продукты питания.

2. Анализ данных по формированию дозовых нагрузок на население, проживающее на радиоактивно загрязненных территориях с различными почвенными характеристиками, показал, что на более тяжелых почвах потребление населением сельскохозяйственных продуктов питания местного производства, содержащими ^{137}Cs , дает более высокий вклад в фор-

мирование доз внутреннего облучения населения, нежели потребление природной продукции.

3. Вне зависимости от свойств почв молоко является наиболее значимым из сельскохозяйственных продуктов, вносящим наибольший вклад в формирование доз внутреннего облучения населения. Выделенные закономерности следует учитывать при планировании системы мероприятий по реабилитации радиоактивно загрязненных территорий и снижения дозовых нагрузок у населения на различных этапах ликвидации последствий радиационной аварии.

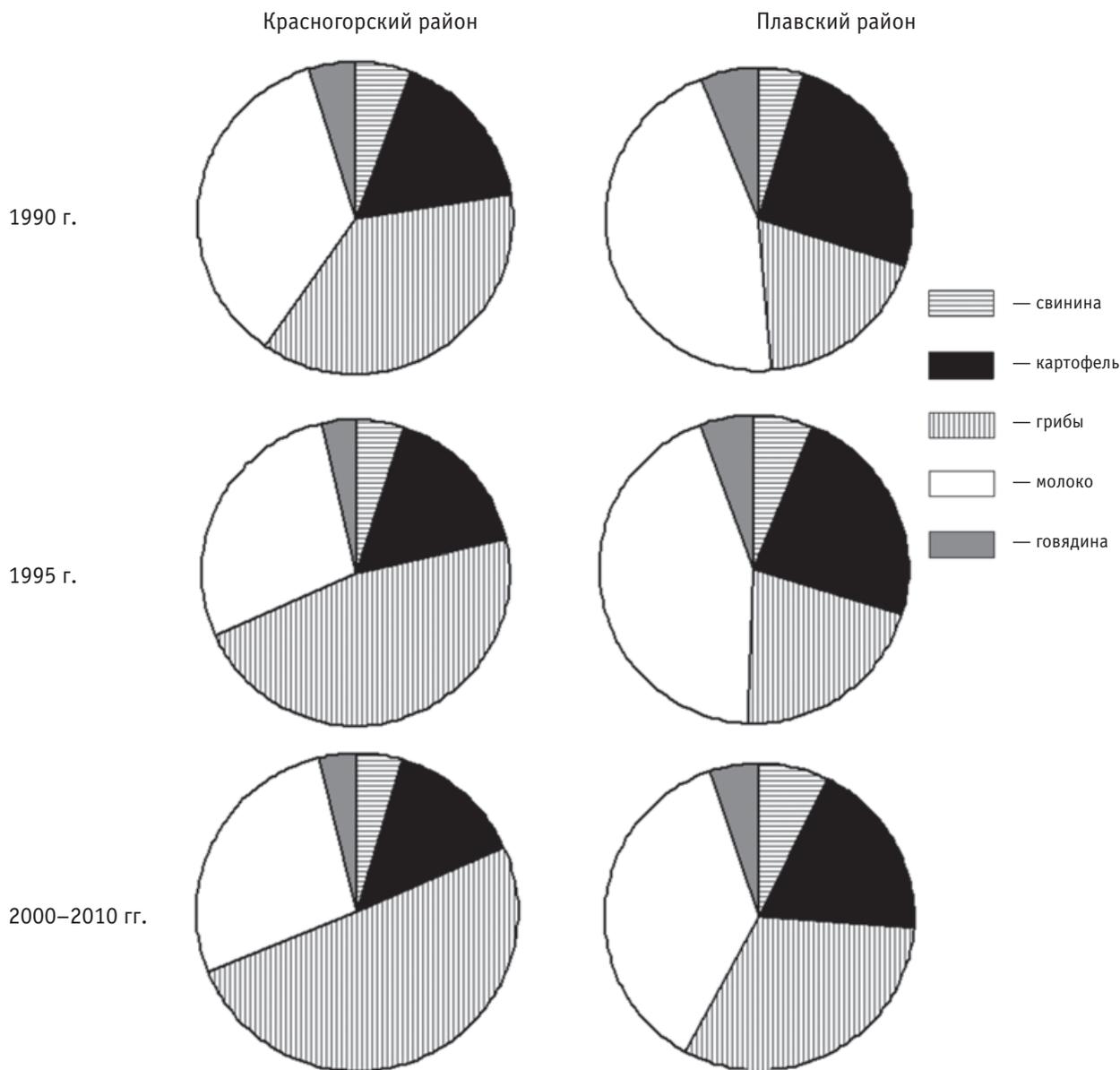


Рис. 3. Изменение вклада дозообразующих продуктов питания, содержащих радионуклиды, в дозу внутреннего облучения сельского населения в тестовых районах Брянской и Тульской областей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Environmental Consequences of the Chernobyl Accident and Their Remediation: Twenty Years of Experience. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Environment" (EGE). Vienna: IAEA, 2006, 166 pp.
2. Сельскохозяйственная радиоэкология. Под ред. *Р.М. Алексахина* и *Н.А. Корнеева* — М.: Экология, 1992, 400 с.
3. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия-Беларусь). Под ред. *Ю.А. Израэля* и *И.М. Богдевича*. — Москва — Минск: Фонд «Инфосфера» — НИА — Природа, 2009, 138 с.
4. *Фесенко С.В., Алексахин Р.М., Санжарова Н.И. и соавт.* Анализ факторов, определяющих формирование доз внутреннего облучения сельского населения и эффективность защитных мероприятий в сельском хозяйстве в отдалённый период после аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, **39**, № 5, С. 487–499.
5. *Панов А.В., Фесенко С.В., Алексахин Р.М. и соавт.* Радиоэкологическая ситуация в сельскохозяйственной сфере на загрязнённых территориях России в отдалённый период после аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 4, С. 423–434.
6. *Шутов В.Н., Кадука М.В., Брук Г.Я. и соавт.* Динамика радиоактивного загрязнения пищевых продуктов сельскохозяйственного производства и природного происхождения после аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиационная гигиена, 2008, **1**, № 3, С. 25–30.
7. *Тимофеев А.С., Жученко Ю.М., Тешковский А.В.* Модели прогноза уровней загрязнения сельскохозяйственной продукции. // В сб. «Проблемы радиологии загрязнённых территорий». — РНИУП «Институт радиологии», Минск, 2001, С. 194–203.
8. Научные основы реабилитации сельскохозяйственных территорий, загрязнённых радиоактивными веществами в результате крупных радиационных аварий. Руководство. Под ред. *Н.И. Санжаровой*. — Обнинск: ГНУ ВНИИСХРАЭ, 2009, 150 с.
9. Сборник нормативно-методических и руководящих документов по применению реабилитационных мероприятий в сельском и лесном хозяйстве на радиоактивно загрязнённых вследствие аварий на ЧАЭС и НПО «Маяк» территориях Российской Федерации (в 3-х томах). — Обнинск: ГНУ ВНИИСХРАЭ, 2010.
10. *Шершаков В.М., Булгаков В.Г., Каткова М.Н. и соавт.* Радиоактивное загрязнение территории населённых пунктов Российской Федерации цезием-137, стронцием-90 и плутонием-(239+240) в результате чернобыльской аварии. — М.: ООО «Информполиграф», 2012, 312 с.
11. Оценка средних годовых эффективных доз облучения критических групп жителей населённых пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС: Методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005, 19 с.
12. *Jacob P., Fesenko S., Firsakova S.K. et al.* Remediation strategies for rural territories contaminated by the Chernobyl accident. // J. Environ. Radioactivity, 2001, **56**, P. 51–76.
13. *Jacob P., Fesenko S., Bogdevich I. et al.* Rural areas affected by the Chernobyl accident: Radiation exposure and remediation strategies. // Sci. Total Environment, 2009, **408**, No. 1, P. 14–25.
14. Санитарно-эпидемиологические правила и нормы СанПиН 2.3.2.1078-01. — М.: Минздрав РФ, 2002, 164 с.
15. Санитарно-эпидемиологические правила и нормы СанПиН 2.3.2.2650-10. (Дополнения и изменения №18 к СанПиН 2.3.2.1078-01). — М.: Минздрав РФ, 2010, 13 с.
16. *Olsen R.A., Joner E., Bakken L.R.* Soil fungi and the fate of radiocaesium in the soil ecosystem — a discussion of possible mechanisms involved in the radiocaesium accumulation in fungi, and the role of fungi as a Cs-sink in the soil. // In: "Transfer of radionuclides in natural and semi-natural environment". Eds. *G. Desmet et al.* — London — New York: Elsevier Applied Science, 1990, P. 657–663.
17. *Ипатьев В.А.* Лес и Чернобыль. — Минск: МНПП «Стенер», 1994, 235 с.
18. *Балонов М.И., Анисимова, Л.И. Перминова Л.И.* Критерии защиты населения и реабилитации территорий России в отдалённый период после Чернобыльской аварии. // Радиация и риск, 1999, **11**, С. 108–116.
19. *Кадука М.В.* Роль грибов в формировании дозы внутреннего облучения населения после аварии на Чернобыльской АЭС. — Обнинск: Автореферат дисс. канд. биол. наук, 2001, 23 с.
20. *Щеглов А.И., Цветнова О.Б.* Лесная радиоэкология на пороге XXI века. // В кн.: «Чернобыль. Долг и мужество» (научно-публицистическая монография). Т. 1. — М.: Воениздат, 2001, С. 507–518.

Поступила: 17.02.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

Н.А. Метляева**ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА С ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ I СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ****N.A. Metlyeva****Adverse Prognosis of Multifocal Atherosclerosis of Patient, who Transferred Acute Radiation Disease I Degree of Severity**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка психофизиологической адаптации больного Б.А.И. с тяжелой психосоматической и общесоматической сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, перенесшего острую лучевую болезнь (ОЛБ) I степени, от общего равномерного гамма-бета облучения, по данным особенности его индивидуальной психической адаптации и периодов стадийности психической адаптации.

Материал и методы: Б.А.И., 1940 года рождения, при аварии на Чернобыльской АЭС подвергся общему относительно равномерному гамма-бета-облучению. Общая доза на тело, по данным электро-парамагнитного резонанса (ЭПР) эмали зуба от 2001 г., составила $0,77 \pm 0,25$ Гр, по нейтрофилам — 1,2 Гр, по культуре лимфоцитов — 0,7 Гр. В течение 25 лет проходил обследование и лечение по поводу острых и отдаленных последствий ОЛБ I степени тяжести и тяжелой прогрессирующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Начиная с 30-х сут лечения ОЛБ I степени у Б.А.И. в динамике начал формироваться и прогрессировать так называемый мультифокальный атеросклероз (МФА).

Результаты: Б.А.И. как во время первого психологического обследования 16.05.1986, так и при психофизиологическом обследовании в динамике (2001, 2002, 2009, 2010) проявил стремление выглядеть в благоприятном свете, демонстрируя в ответах строгое соблюдение даже малозначительных правил и социальных норм (шкала L 71,6), субдепрессивные и тревожно-депрессивные тенденции (шкала 2D 71,2, 9Ma 50,0 T-баллов, F1 5,1–7,7–8,1 стен). Регистрация у Б.А.И. изменений, выходящих за границы популяционной нормы, в виде аффективной ригидности (шкала 6Pa 71,0), психастении (шкала 7Pt 71,8) и оригинального мышления (шкала 8Sch 68,8), наряду с показателями, характеризующими неврологическую триаду (шкалы 1Hs, 2D, 3Hy), указывают на нарушение не только неврологической, но и психологической адаптации, субдепрессивные и тревожно-депрессивные тенденции (шкала 2D 71,2, 9Ma 50,0 T-баллов, F1 5,1–7,7–8,1 стен), обусловленные тяжестью общесоматической и психосоматической патологии.

Выводы: Субдепрессивный и тревожно-депрессивный синдром у Б.А.И. явился независимым фактором риска развития мультифокального атеросклероза. Мультифокальный атеросклероз обозначился у Б.А.И. гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов (коронарного, экстракраниального, сосудов сетчатки глазного дна, артерий нижних конечностей). Перенапряжение, вызванное внезапно возникшими продолжительными отрицательными эмоциями, связанными главным образом с аварией на ЧАЭС, явилось ведущим фактором в становлении и развитии гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у человека, с ведущей стойкой, нарастающей на протяжении 25 лет, тенденцией выглядеть в благоприятном свете, со строгим соблюдением даже малозначительных правил и социальных норм.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, ионизирующее излучение, адаптация, атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий эндоартериит

ABSTRACT

Purpose: Assessment of psychophysiological adaptation of patient B.A.I. with the heavy psychosomatic and all-somatic cardiovascular and cerebrovascular pathology, transferred an acute radiation disease (ARS) of I degree, from the general evenly gamma-beta radiation according to data features of his individual mental adaptation and the periods of a staginess of mental adaptation.

Material and methods: B.A.I., 1940 year of birth was suffered ARS I degree of severity from uniform gamma-beta radiation. The total dose to the body, according to electro-paramagnetic resonance (EPR) of tooth enamel from 2001, was 0.77 ± 0.25 Gy, on neutrophil — 1,2 Gy, in the culture of cells — 0,7 Gy For 25 years was examined and treated about the acute and long-term effects of ARS I degree of severity and severe progressive cardiovascular and cerebrovascular pathology. Thus, at B.A.I. in dynamics started being formed and progress, the so-called, multifocal atherosclerosis (MFA).

Results: B.A.I. during the first inspection 16.05.1986 and at supervision within 25 years in dynamics (2001, 2002, 2009, 2010) the aspiration to look in favorable light was a leading resistant tendency when testing, showing in answers strict observance even insignificant rules and social norms (L 71.6 scale), subdepressive and disturbing-depressive tendencies (scale 2D 71.2, 9Ma 50.0 T-points, F1 5.1–7.7–8.1 walls). Registration of B.A.I. of the changes overstepping the bounds of population norm, in the form of an affective rigidity (scale of 6Pa 71.0), psychasthenia (a scale of 7Pt 71.8) and original thinking (scale of 8Sch 68.8), along with the indicators of characterizing a neurologic triad (scales 1Hs, 2D, 3Hy), indicate violation not only neurologic, but also psychological adaptation, subdepressive and disturbing and depressive tendencies (scale 2D 71.2, 9Ma 50.0 T-points, F1 5.1–7.7–8.1 walls), caused by weight of all-somatic and psychosomatic pathology.

Conclusions: The subdepressive and disturbing-depressive syndrome in B.A.I. was independent risk factor of development of multifocal atherosclerosis; Features of development of all-somatic and psychosomatic pathology in B.A.I. are based on a combination of genetic prerequisites, environment influences (the stress caused by accident on the ChNPP) and social factors, influencing on him during a course of life, especially during early socialization. Thus at development of psychosomatic frustration the combination of feature of the mental reaction connected with the personal characteristic and special relationship between mental (stress) and physiological (somatic) by aspects of reaction which led to metabolism violation, to aging, decrease in adaptation opportunities of an organism and development age — dependent pathology took place.

Key words: acute radiation disease, ionizing radiation, adaptation, atherosclerosis, hypertensive disease, ischemic heart disease, cerebrovascular arteriosclerosis, obliterating endoangiitis

Введение

Снижение адаптационных возможностей при старении приводит к возникновению возрастозависимой патологии. Традиционно старение рассматривается как механический износ и накопление ошибок. Случайные ошибки и стресс, вызванный воздействием экологических факторов, приводят к нарушению метаболизма, усиленной выработке свободных радикалов и повреждению макромолекул в каждой клетке и ткани. Умеренные стрессы стимулируют экспрессию генов стрессоустойчивости, способствуя предотвращению или элиминации новых, в том числе и спонтанных повреждений, что замедляет старение. Длительные или жесткие воздействия стресс-факторов истощают компенсаторные механизмы и приводят к резкому увеличению числа повреждений и физиологических нарушений, что ускоряет старение организма [1].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом их развития и прогрессирования, является в настоящее время основополагающей стратегией. Наряду с избыточной массой тела, нарушениями липидного и углеводного обмена, тромбообразования, артериальной гипертензией (АГ), низкой физической активностью, злоупотреблением алкоголем, курением, возрастозависимой патологией, значительная роль отводится тревожно-депрессивным расстройствам (ТДР) [2]. Тревога и депрессия широко распространены среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Доля пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) с сопутствующей патологической тревогой, составляет от 40 до 84 % [3, 4], при этом депрессивные нарушения встречаются у более чем 50 % пациентов [5]. При наличии диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС) патологическая тревожность обнаружена у каждого третьего больного, депрессия различной выраженности — в 80 % наблюдений [6].

Целью данной работы является оценка психофизиологической адаптации больного Б.А.И. с тяжелой психосоматической и общесоматической сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, перенесшего острую лучевую болезнь (ОЛБ) I степени от общего равномерного гамма-бета-облучения по данным особенности его индивидуальной психической адаптации и периодов стадийности психической адаптации.

Задачами психофизиологического обследования были:

- оценка профиля личности и актуального психического состояния (тест ММРІ);
- характерологическая оценка личности (тест Кеттелла);

- оценка образно-логического мышления по данным теста Равена;
- оценка операторской работоспособности по данным сенсомоторных реакций (ПСМР, ССМР) и реакции на движущийся объект (РДО).

Материал и методы

Б.А.И., 1940 г.р., выполнял работу начальника смены цеха тепловой автоматики и измерения (ЦТАИ) 4-го блока ЧАЭС по апрель 1986 г. В апреле 1986 г. в возрасте 45 лет подвергся общему относительно равномерному гамма-бета облучению. Общая доза на тело, по данным ЭПР эмали зуба от 2001 г., составила $0,77 \pm 0,25$ Гр, по нейтрофилам — 1,2 Гр, по культуре лимфоцитов — 0,7 Гр. В течение 25 лет, с 26.04.1986 по 5.03.2011, проходил обследование и лечение в Клинике ГНЦ ИБФ — КБ № 6, с 2008 г. — в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по поводу острых и отдаленных последствий ОЛБ I степени тяжести и тяжелой прогрессирующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Б.А.И. — ликвидатор аварии на ЧАЭС 1986 г., перенес ОЛБ I степени, инвалид II группы. Образование высшее, инженер, окончил Томский политехнический институт. После выписки из клиники несмотря на инвалидность выполнял работу старшего инженера, специалиста I категории, ведущего специалиста в Концерне «Росэнергоатом». Вдовец, жена умерла в 1997 г. от онкологического заболевания. Своих детей не было, вырастил, воспитал и дал высшее образование двум приемным детям. Женат повторно в 2000 г. Отец погиб на фронте, мать умерла в возрасте 83 лет от острой сердечной недостаточности, родственники, со слов больного, долгожители. Злоупотреблял курением, алкоголем не злоупотреблял, нарушением пищевого поведения не страдал (рост 163 см, вес 67 кг).

Б.А.И. госпитализирован в клинику с ОЛБ I степени тяжести (костно-мозговая форма), возникшей в результате аварии на ЧАЭС. Во время лечения 27.04–24.06.1986, кроме симптомов острой лучевой болезни, Б.А.И. беспокоили возникшие на 30-е сут (5.06–21.06.1986) кратковременные, продолжительностью 5–10 минут, боли в области сердца с иррадиацией в эпигастральную область, которые совпали с изменениями на ЭКГ в виде подъема сегмента ST II, aVF, V 5–6 со снижением до изолинии на 52-е сут (17.06.1986). Боли возникали при эмоциональной или физической нагрузке, проходили иногда самостоятельно. Границы сердца были в пределах нормы, тоны приглушены, выслушивался систолический шум на верхушке. Цифры артериального давления регистрировались в пределах нормальных значений (АД 130/80, 140/80, 105/60 мм рт. ст.) с наклоном

к гипотонии. Эндо-гастро-дуоденоскопия патологии не выявила. При биохимическом исследовании крови показатели холестерина, глюкозы, КФК, ЛДГ, креатинина, билирубина были в пределах нормы. Отмечалось прогрессирующее увеличение показателей АЛТ с 67 до 400 МЕ (норма 8–30 МЕ), АСТ — с 60 до 100 МЕ (норма 7–27 МЕ), щелочной фосфатазы до 380 МЕ (норма 280 МЕ).

При повторном поступлении в клинику через 6 мес после аварии на ЧАЭС (27.10–21.11.86) продолжал предъявлять жалобы на боли в области сердца, повышенную утомляемость. Артериальное давление колебалось в пределах 130/80 — 120/80 — 115/80 мм рт. ст., повышалось во время приступа болей в сердце до 160/110 мм рт. ст., больной принимал сустан. Были зарегистрированы первые биохимические признаки атеросклероза в виде наклонности к повышению холестерина до 7,2–5,4 ммоль/л (норма 3,9–6,5 ммоль/л), бета-липопротеидов — 9,2–8,0 г/л (норма 3,5–5,5 г/л), триглицеридов — 1,86 ммоль/л (норма 0,45–1,9 ммоль/л), глюкозы — 5,22–4,05 ммоль/л (норма 3,2–5,6 ммоль/л). Оставались повышенными показатели АСТ до 33–79 ед. (норма 8–30 ед.), АЛТ — 19–37 ед. (норма 7–27 ед.), общего билирубина — 18–125 ммоль/л (норма 4,6–15,1 ммоль/л). На ЭКГ от 28.10.1986 отмечалась синусовая брадикардия 57 уд./мин. Подъем ST II, aVF, V 5–6 выше изолинии. Высказывалась необходимость исключения повреждения миокарда по передней стенке левого желудочка. На ЭКГ в динамике — синдром ранней реполяризации желудочков. Данные предыдущего и настоящего клинико-лабораторного обследования позволили диагностировать, кроме ОЛБ I степени (костномозговой синдром в стадии восстановления), астенический синдром средней степени тяжести. Начальные явления атеросклеротического коронарокардиосклероза. Хронический холецистит. Гепатит.

При поступлении через один год после аварии ЧАЭС (20.04–07.05.1987) в возрасте 46 лет отмечал ухудшение самочувствия, связанного с продолжающимися болями в области сердца, сжимающего характера, головной болью, слабостью, быстрой утомляемостью и появлением в течение двух последних месяцев повышения АД до 180/100 мм рт. ст. Во время обследования в стационаре АД колебалось в пределах 160/105 — 150/100 — 140/90 — 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. ЭКГ от 21.04.1987 — ритм синусовый, правильный 65 уд./мин. Изменения миокарда левого желудочка в виде снижения амплитуды TV5–6, подъема ST II, aVF, V 5–6 выше изолинии — синдром ранней реполяризации желудочков. При ЭхоКГ — патологии не выявлено. При велоэргометрии (ВЭМ) — изменения ишемического типа. Заключение окулиста: ангиопатия сетчатки ги-

пертоническая. В биохимическом анализе крови — повышение холестерина до 7,0 ммоль/л, триглицеридов — 1,9 ммоль/л, бета-липопротеидов — 75 ед., АСТ — 48 ед., глюкоза — 4,1 ммоль/л. Выявленные изменения в виде колебания АД до уровня 160/105 мм рт. ст. с болями в области сердца сжимающего характера, изменениями на ЭКГ и ВЭМ (изменения ишемического типа), повышение уровня холестерина, бета-липопротеинов, триглицеридов свидетельствовали об изменениях сердечно-сосудистой системы, обусловленных начальными проявлениями атеросклероза, гипертонической и ишемической болезни сердца, ангиопатии сосудов сетчатки гипертонического типа.

При наблюдении в динамике через 2 года в возрасте 47 лет (16.05.1988), диагностировали гипертоническую болезнь II степени, ангиопатию сосудов сетчатки гипертензивного типа, гиперлипидемию, сохраняющуюся умеренную тромбоцитопению, астено-невротический синдром, диффузный эутиреоз, увеличение щитовидной железы I–II степени. Через 4 года (16.10.1990) — астено-субдепрессивный синдром ипохондрической фиксации, синкопальный вертебральный синдром (1991), стенозирующий атеросклероз сонных артерий (1992). Через 7 лет, в возрасте 52 лет (01.11.1993), диагностируется ИБС: стенокардия, ФК II–III, кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий, недостаточность кровообращения (НК) I степени. Стеноз обеих сонных артерий, атеросклероз сосудов головного мозга, хроническая цереброваскулярная недостаточность. С 1994 по 2001 гг. — гипертоническая болезнь II степени принимает кризовое течение. ИБС: стенокардия напряжения, ФК III. Атеросклеротическая окклюзия правой внутренней сонной артерии (ПВСА) в стадии компенсации. Цереброваскулярная болезнь на фоне церебрального атеросклероза. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. С 27.03 по 16.04.2002 госпитализирован по поводу ИБС: острый инфаркт миокарда, без зубца Q, передне-верхушечной и передне-боковой области левого желудочка от 22.03.2002 (безболевая форма). Гипертоническая болезнь II ст. Церебральный атеросклероз. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность. С 08.07 по 05.08.2004 — ИБС: острый повторный инфаркт миокарда передне-перегородочной, верхушечно-боковой области левого желудочка от 07.07.2004, осложненный экстрасистолической аритмией, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз аорты с кальцинозом фиброзного кольца. НК I степени. Гипертоническая болезнь III ст., 4 ст. риска. Цереброваскулярная болезнь.

При последнем поступлении в клинику (27.01–5.03.2011) в возрасте 70 лет основным поводом были

ИБС — острый повторный инфаркт с зубцом Q нижней локализации от 21.01.2011, — постинфарктный кардиосклероз (2002, 2004) Хроническая аневризма левого желудочка с пристеночным тромбом. Желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну. Пароксизм фибрилляции желудочков с клиникой остановки кровообращения от 31.01.2011. ЭИТ от 31.01.2011. Пароксизмальная форма фибрилляции — трепетания предсердий. НК II Б ст., с приступами кардиальной астмы. Отек легких от 23.02.2011. Гипертоническая болезнь III ст. Дислипидемия. Сопутствующий диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Умеренные когнитивные нарушения. Сахарный диабет II типа, средней тяжести в стадии компенсации. Жировой гепатоз.

Поступил с жалобами на сильную слабость и одышку при минимальной физической нагрузке и небольшую в покое (NYHA IV). Болей в сердце и перебоев в работе сердца нет. Настоящее ухудшение возникло 21.01.2011 в виде приступа болей за грудиной продолжительностью 1,5 часа. Снизилась толерантность к физической нагрузке из-за одышки и слабости. Обратился в поликлинику, из-за изменений на ЭКГ госпитализирован. При поступлении состояние тяжелое. Предпочитает лежать с приподнятым изголовьем. Цианоз губ. Умеренное полнокровие вен шеи. Отеков нет. В легких жесткое дыхание без хрипов. ЧДД 23–24 в мин. ЧСС 76 уд./мин. АД 120/65 мм рт. ст. Печень ± 2–3 см. Очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков нет. Большой эйфоричен, критика несколько снижена.

Анализ крови:

04.02.2011 — Нв 139, эр 4,20; Л 10,7; п 2 %, с 62 %, э 3 %, б 1 %, л 7 %, СОЭ 41 мм в час.

17.02.2011 — Нв 120, эр 3,65; Л 10,4; п 8 %, с 64 %, э 4 %, л 13 %, м 11 %, СОЭ — 45 мм в час; тромб. 198 тыс.

01.03.2011 — Нв 142, эр 4,39; Л 10,9; п 22 %, с 54 %, э 5 %, л 31 %, м 8 %, СОЭ — 30 мм в час; тромб. 295 тыс.

27.01.2011 — тропанин — положит., МВ-КФк — положит. миоглобин — положит. 31.01.2011 — миоглобин — положит., тропанин — отр. МВ-КФк — отр.

11.02.2011 — тропанин — менее 0,2;

24.02.2011 — тропанин — менее 0,03.

Биохимические показатели:

27.01.2011–09.02.2011–18.02.2011–03.03.2011:

общ. белок 76; альбумин 44,3; креатинин 131–137,1–136,6–137,6; триглицериды 2,43–1,72–4,46; общ. холестерин 6,40–6,88–6,94; ЛПВП = 1,12–1,37–1,40; ЛПНП = 3,56–3,76–3,96; общий билирубин 9,9–5,7–5,2; АЛТ = 91,5–101,6–51,8–43,5; АСТ = 50,2–46,3–26,8–25,2; КФк 233–57; МВ-КФк 12,8; ЛДГ общ. 235,9–121,9–239,8; ЛДГ 1,2–148,8–

115,2–171,8; гамма-ГТ 125,3–115,3–125,8; щелочная фосфатаза 197–113–94,4–98,4; глюкоза — 6,17–6,02; калий 4,73–5,10–4,75; натрий — 135,2–137,1–134,1; СРП 19,93–47,50–10,25; МНО 1,19–1,9–1,37;

ЭКГ: ритм синусовый, нарушение в/желудочковой проводимости, инфаркт миокарда нижней локализации на фоне трансмуральных рубцовых изменений миокарда передней локализации с исходом в хроническую аневризму. 31.01 — по кардиомонитору — пароксизм желудочковой тахикардии, перешедшей в фибрилляцию желудочков (нет пульса, нет АД, судороги, цианоз, больной без сознания), ритм восстановлен ЭИТ-разрядом 120 Дж. В дальнейшем отмечалась динамика инфаркта миокарда, транзиторная желудочковая экстрасистолия.

На фоне лечения самочувствие улучшилось: приступов стенокардии нет, динамика стабильна, АД — 120/70–80 мм рт. ст. На ЭКГ — динамика инфаркта миокарда, положительная картина по данным ЭхоКГ; не отмечает одышки в покое и при малых нагрузках, нет кашля; улучшились лабораторные показатели. Ходит в пределах отделения, освоил 1 пролет лестницы. Выписан из стационара в относительно удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога, эндокринолога.

Результаты и обсуждение

Б.А.И. как во время первого психологического обследования 16.05.1986, так и при наблюдении в течение 25 лет в динамике отличался замкнутостью, настороженностью, немногословием, озабоченностью своим социальным статусом, стремлением соответствовать социальным нормам, трудностью в принятии решений, неуверенности в себе, высокой тревожностью, эмоциональной дискоординацией. Психотравмирующие переживания были связаны с сомнениями в установленной дозе облучения (считает, что он получил значительно большую дозу) и нерешенными социальными проблемами в связи с аварией на ЧАЭС (вынужденная смена работы, стаж работы во вредных условиях, льготная пенсия, инвалидность, смена жительства, смерть жены). Ведущей стойкой тенденцией при тестировании было стремление выглядеть в благоприятном свете, демонстрируя в ответах строгое соблюдение даже малозначительных правил и социальных норм (шкала L = 71,6). Психологическое обследование Б.А.И. с использованием теста ММРІ, теста Кеттелла, Равена, сенсомоторных реакций проводилось через 15 лет после радиационной аварии на ЧАЭС (1986) в динамике в 2001, 2002, 2009, 2010 гг. Клиническое наблюдение, обследование и лечение проводилось в течение 25 лет. В результате проведенных исследований можно отметить, что большинство показателей, характеризую-

ющих профиль личности Б.А.И., расположены в границах популяционной статистической нормы (<70 >30) на шкале Т-баллов, за исключением отдельных показателей в 2002 и 2009 гг.).

В 2001 г. по данным ММРІ у Б.А.И. отмечались изменения, проявляющаяся неустойчивым аффектом, который сопровождался сменами коротких и нерезко выраженных периодов сниженного и повышенного настроения, профиль которого характеризовался одновременными подъемами на второй (шкала 2D 56,8 Т-баллов) и девятой шкалах (9Ma 59,5 Т-баллов). По данным психофизиологического обследования в 14.03.2002 выявлялось сочетание повышения профиля личности на первой, второй, седьмой и нулевой шкалах, с преимущественным подъёмом на второй и умеренным снижением на девятой шкалах, указывающее на дисгармоничное сочетание ипохондрических и депрессивных тенденций с преобладанием тревоги (шкала 2D 71,2 Т-баллов), характерной для субдепрессивной личности (рис. 1). Напряжение психофизиологической адаптации у Б.А.И., обусловленное преимущественно преобладанием тревоги (14.03.2002), совпадает с выявлением у него на электрокардиограмме 22.03.2002 безболевого формы острого инфаркта миокарда без зубца Q передне-верхушечной и передне-боковой области левого желудочка. Повторный острый инфаркт миокарда Б.А.И. перенес 07.07.2004, третий острый повторный инфаркт миокарда с зубцом Q нижней локализации — в 21.01.2011.

По данным теста Кеттелла (рис. 2) у Б.А.И. выявлялось в динамике (2002–2010) значительное увеличение эмоциональности (фактор А 7 стено), снижение интеллекта (фактор В 5–2–4 стено), снижение интеле-

ктивности и стеничности поведения (фактор С 6–4 стено), доминантности (фактор Е 4–2–3 стено), свободного и активного спонтанного поведения (факторы F, H, F2 3–4 и 1–2 стено соответственно), снижение сознательного самоконтроля (фактор Q3 9–8–5 стено). Одновременно увеличились факторы, характеризующие тревожность (F1 5,1–7,7,–8,1 стено), ригидный эффект (L 7–9–7 стено), недовольство ситуацией и своим положением в ней (O 5–9 стено), ориентировку на собственные критерии (Q2 8–9 стено), фрустрационную напряженность (Q4 5–6 стено).

По данным теста Равенна отмечались сложности в аналитико-синтетической мыслительной деятельности (19.03.2002). При психофизиологическом обследовании в 2009 г. по профиль личности Б.А.И. регистрируется выше границ популяционной статистической нормы (<70 >30) на шкале Т-баллов (рис. 1), что свидетельствует о стойких нарушениях психофизиологической адаптации. Ведущие пики на шкале O и шкале 1Hs свидетельствуют об ограничении сферы общения в связи с ощущением соматического неблагополучия (74,6 и 56,0 соответственно). Необходимо отметить появление у Б.А.И. желания привлечь внимание окружающих к своим трудностям и проблемам (шкала К 38,2–46,0) и показать выраженную тревогу и потребность в помощи (шкала F 70,8). Ведущей стойкой тенденцией при тестировании было стремление выглядеть в благоприятном свете, демонстрируя в ответах строгое соблюдение даже малозначительных правил и социальных норм (шкала L 71,6).

Регистрация у Б.А.И. изменений, выходящих за границы популяционной нормы, в виде аффективной ригидности (шкала 6 Pa 71,0), психастении (шка-

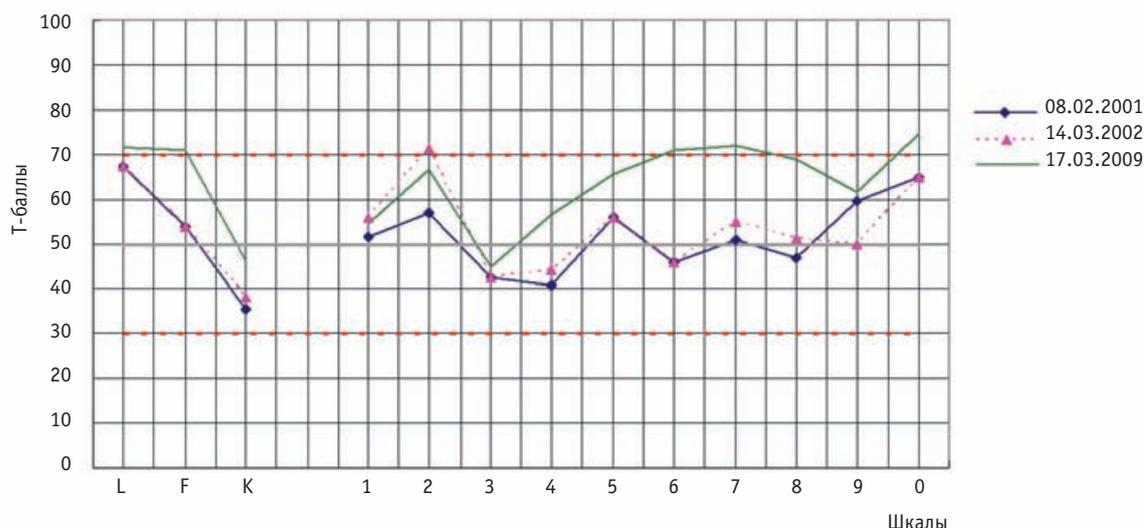


Рис. 1. Психологический профиль многостороннего исследования личности (ММРІ) больного Б.А.И. с отдаленными последствиями ОЛБ I ст. тяжести за 2001–2009 гг.

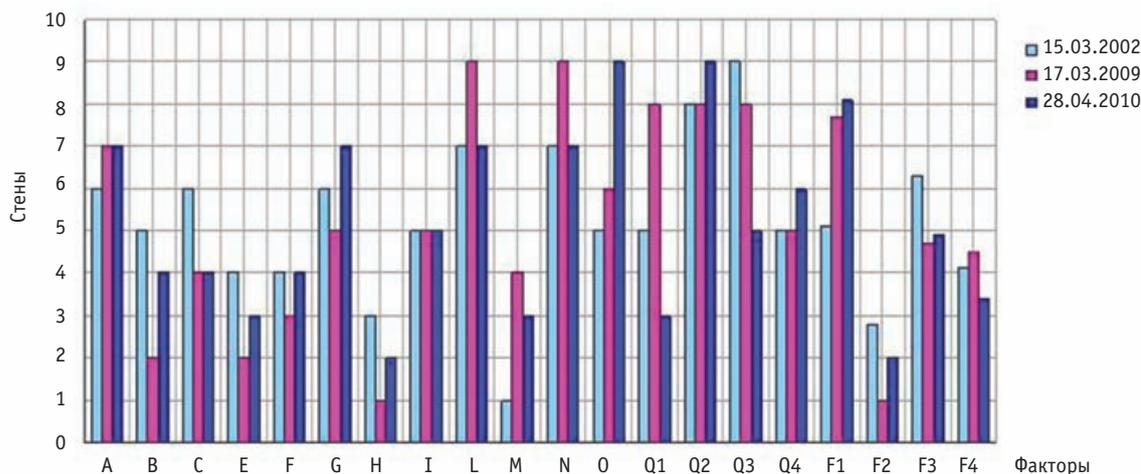


Рис. 2. Характерологические особенности личности, по данным теста Кеттелла, больного Б.А.И. с отдаленными последствиями ОЛБ I ст. тяжести за 2001–2009 гг.

ла 7 Pt 71,8) и оригинального мышления (шкала 8Sch 68,8), наряду с показателями, характеризующими неврологическую триаду (шкалы 1Ns, 2D, 3Nu), указывают на нарушение не только неврологической, но и психологической адаптации, субдепрессивные и тревожно-депрессивные тенденции (шкала 2D 71,2, 9Ma 50,0 T-баллов, F1 5,1–7,7,–8,1 стен), обусловленные тяжестью общесоматической и психосоматической патологии.

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) рассматриваются как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Перенапряжение, вызванное продолжительными и отрицательными эмоциями, признается одним из ведущих факторов в становлении гипертонической болезни (ГБ) и ИБС [7, 8]. В целом, ТДР ассоциированы с кризовым течением ГБ, более значимыми нарушениями суточного профиля артериального давления в виде недостаточного снижения в ночные часы (non-dipper), более высокими значениями среднесуточных показателей АД по данным суточного мониторирования, большей нагрузкой давлением, вариабельностью АД [9, 10, 11]. Современная патогенетическая концепция отражает влияние ТДР на развитие ГБ посредством нарушения функции симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой [12, 13], тиреоидной систем, повышенного синтеза альдостерона на фоне гиперстимуляции коры надпочечников, реализации противовоспалительных и гиперкоагуляционных сдвигов [14–16], а также подавления активности серотонинергической системы [2, 2а, 3]. Негативное воздействие ТДР на клиническое течение ИБС подтверждается статистически достоверной ассоциацией депрессии и патологической тревоги с более высоким

классом стенокардии [7], риском прогрессирования последней [17] и большей летальностью после перенесенных коронарных событий [19].

Отрицательное влияние на прогноз оказывает не только клинически развернутый депрессивный эпизод или паническая атака, но и субклиническая тревожно-депрессивная симптоматика. Наличие аффективного расстройства, по данным литературы, ассоциировано с двукратным увеличением риска развития ИМ, инсульта и смертельных исходов [20, 21]. Основными патофизиологическими механизмами, опосредующими влияние ТДР на развитие и течение ИБС, считаются: способность стресса непосредственно вызывать ишемию, в т.ч. «немую», даже при незначительном увеличении ЧСС [23], снижение показателей вариабельности сердечного ритма [24], стресс-индуцированную коронарную вазоконстрикцию, имеющую в основе эндотелий-зависимый механизм [23], нарушение липидного обмена в виде снижения концентрации в сыворотке крови антиатерогенных фракций, повышение уровня общего холестерина сыворотки [7]. Кроме того, негативное влияние ТДР обусловлено значительным снижением комплаентности пациентов и саморазрушительным поведением, в том числе нарушением пищевого поведения, формированием алкогольной, никотиновой зависимости [22, 25].

В литературе термином «мультифокальный атеросклероз» обозначается гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза [26]. Основными проявлениями неблагоприятного прогноза служат не только смертельные исходы,

острая сердечная недостаточность, рецидивы инфаркта миокарда, но и развитие неблагоприятных исходов в некоронарных артериальных бассейнах [26–28]. Клинические проявления атеросклероза наиболее часто касаются трех сосудистых бассейнов — коронарного, экстракраниального и артерий нижних конечностей.

Известна определенная последовательность атеросклеротического поражения сосудов в организме человека: сначала процесс локализуется в аорте (самом главном и самом крупном сосуде человека, выходящем из сердца), затем — в коронарных сосудах сердца, которые кровоснабжают само сердце, после этого или одновременно с коронарными — в сосудах головного мозга и позже — в конечностях. При прогрессирующем системном атеросклерозе изменения первоначально развиваются преимущественно в магистральных артериях и артериях поверхности мозга.

Атеросклеротические поражения сосудов мозга бывают, как правило, множественными, локализуясь одновременно в наружных и внутренних отделах сонных и позвоночных артерий, а также в артериях, формирующих артериальный круг большого мозга (виллизиев круг) и его ветвях. В процессе прогрессирования атеросклероза просвет артерии постепенно уменьшается или полностью закупоривается, а мозг перестает получать необходимые ему кислород и глюкозу. Между нарушением функции мозга и сердца существуют двусторонние связи. Снижение сердечного выброса, нарушение сократительной функции сердца (например, в условиях сердечной недостаточности) вызывают ухудшение мозгового кровотока, способствуя формированию или утяжелению проявлений хронической ишемии мозга. В то же время гипоксия и ишемия мозга приводят к нарушению центральных механизмов регуляции кровообращения, что усугубляет течение кардиальной патологии.

Следовательно, МК может страдать не только при поражении в магистральных артериях, но и при нарушениях системной гемодинамики, которая определяется состоянием сердца и всех экстракраниальных сосудов. При АГ страдают, прежде всего, перфорирующие (внутричерепные) артерии, питающие глубинные отделы мозга. При преимущественном поражении артерий мелкого калибра развивается либо небольшое местное поражение — лакунарный, «немой» инсульт, либо диффузное повреждение мозговой ткани — лейкоареоз. При этом гипертонические кризы, возникающие даже на фоне регулярно принимаемой гипотензивной терапии — всегда срыв саморегуляции с развитием острого гипертонического сосудистого повреждения, всякий раз усугубляющего явления ХИМ [29, 30].

Появление на 30-е сутки лечения ОЛБ болей в области сердца сжимающего характера и через 6 месяцев начальных биохимических признаков атеросклероза позволили диагностировать, кроме ОЛБ I степени (костномозговой синдром в стадии восстановления), астенического синдрома средней степени тяжести, начальные явления атеросклеротического коронарокардиосклероза. Выявленные через один год после аварии на ЧАЭС колебания АД до уровня 160/105 мм рт. ст. с болями в области сердца сжимающего характера, изменениями на ЭКГ и ВЭМ (изменений ишемического типа), повышение уровня холестерина, бета-липопротеинов, триглицеридов свидетельствовали об изменениях сердечно-сосудистой системы, обусловленных начальными проявлениями атеросклероза, гипертонической и ишемической болезни сердца, ангиопатии сосудов сетчатки гипертонического типа. Таким образом, у Б.А.И. в динамике начал формироваться и прогрессировать так называемый мультифокальный атеросклероз (МФА), обозначающий гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определивших тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза. Основными проявлениями неблагоприятного прогноза служили не только кризовые течения гипертонической болезни, эпизоды острой сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости, рецидивы инфаркта миокарда по типу «немой» ишемии, но и развитие неблагоприятных исходов в некоронарных артериальных бассейнах (стенозирующий атеросклероз сонных артерий, окклюзия правой внешней сонной артерии, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей).

Выводы

1. Субдепрессивный и тревожно-депрессивный синдром у Б.А.И. явился независимым фактором риска развития мультифокального атеросклероза.
2. Мультифокальный атеросклероз обозначился у Б.А.И. гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов (коронарного, экстракраниального, сосудов сетчатки глазного дна, артерий нижних конечностей).
3. Перенапряжение, вызванное внезапно возникшими продолжительными отрицательными эмоциями, связанными главным образом с аварией на ЧАЭС, явилось ведущим фактором в становлении и развитии гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у человека с ведущей стойкой нарастающей на протяжении 25 лет, тенденцией выглядеть в благоприятном свете, со строгим со-

- блюдением даже малозначительных правил и социальных норм.
- Основными проявлениями неблагоприятного прогноза мультифокального атеросклероза у Б.А.И. явились рецидивы инфаркта (2002, 2004, 2011 гг.), гипертонические кризы, нарушения ритма и проводимости, острая сердечная недостаточность и развитие неблагоприятных исходов в некоронарных артериальных бассейнах (стенозирующий атеросклероз сонных артерий, акклюзия правой внутренней сонной артерии, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей).
 - Особенности развития общесоматической и психосоматической патологии у Б.А.И. базируются на сочетании генетических предпосылок, влияния среды (стресс, вызванный аварией на ЧАЭС) и социальных факторах, воздействовавших на него в течение жизненного пути, особенно в период ранней социализации. При этом при развитии психосоматических расстройств имело место сочетание особенности психического реагирования, связанного с личностной характеристикой и особым взаимоотношением между психическим (стресс) и физиологическим (соматическим) аспектами реагирования, которые привели к нарушению метаболизма, старению, снижению адаптационных возможностей организма и развитию возраст-зависимой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Москалев А.И.* Генетика и эпигенетика старения и долголетия. // Сб. трудов 3-й Международной конференции, Россия, Сочи, 06–10.04.2014, С. 5–9.
- Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И.* Тревожные расстройства у больных терапевтического профиля. // Тер. архив, 2007, № 6, С. 85–88.
- Погосова Г.В.* Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка. // Кардиология, 2007, № 2, С. 65–72.
- Недоступ А.В., Федорова В.И., Соловьева А.Д. и соавт.* Психовегетативные соотношения в кардиологии и значение их медикаментозной коррекции. // Тер. архив, 2007, № 1, С. 68–73.
- Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю.* Роль депрессивных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции: оценка влияния тиапентина. // Кардиология, 2002, № 10, С. 36–40.
- Дидигова Р.Т., Булгучева З.З., Угурчиева З.О. и соавт.* Выявление тревоги и депрессии в когорте мужчин и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца. // Профилактика. медицина, 2012, № 1, С. 61–64.
- Гарганеева Н.П.* Новая стратегия многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами в условиях психосоциального стресса. // Рус. мед. журн. Кардиология, 2008, 26, № 16, С. 1–8.
- Медведев В.Э.* Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола). // Архив внутр. медицины, 2013, 3, № 11, С. 54–60.
- Бобырь М.А.* Клинико-эпидемиологические аспекты распространенности симптоматики тревожности, тревоги и депрессии у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Великий Новгород, 2007, 24 с.
- Мосолов С.Н.* Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. — М., 2009, 64 с.
- Ибатов А.Д.* Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. // Рус. мед. журн. Кардиология, 2007, 20, № 15, Р. 1–4.
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и соавт.* Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. // Кардиология, 2005, № 8, С. 37–43.
- Козлова С.Н., Крылова Ю.С., Шляхто Е.В. и соавт.* Прогноз больных ишемической болезнью сердца с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами — результаты проспективного четырехлетнего наблюдения. // Обзор. психиат. и мед. психол., 2012, № 4, С. 44–48.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.* Восемилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA»). // Тер. архив, 2005, № 9, С. 60–64.
- Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт.* Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. // Кардиология, 2007, № 55, С. 1–9.
- Васюк Ю.А., Довженко Т.В.* Диагностика и лечение депрессий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2006, 58 с.
- Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю.* Депрессии и возможности их лечения в общей медицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС). // Психич. расстройства в общей медицине, 2007, № 2, С. 33–39.
- Лукьянчикова В.Ф., Островский А.Б.* Коррекция вариабельности сердечного ритма у больных ИБС

- с депрессивными расстройствами при лечении фемарином. // Кардиоваскул. терапия и профилактика, 2007, **6**, № 5, С. 185–188.
18. Боровков Н., Бердникова Л., Добротина И. О лечении тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // Врач, 2013, № 12, С. 53–58.
19. Акберов Р.Ф. Ультразвуковые технологии в диагностике мультифокального атеросклероза. // Кардиология, Казань 2008, С. 144.
20. Каретникова В.Н., Бельникова Ю.А., Зыков М.В. и соавт. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2-го типа. // Кардиология, 2013, **53**, С. 12–17.
21. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. — М: Медицина, 2004.
22. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Фукалов Ю.А., Шкловский В.М. Проблема цереброваскулярных осложнений у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на сахарный диабет. // Кардиология, 2013, **53**, С. 52–57.
23. Hautefeuille A., Jeffredo P., Cadier S. et al. Home blood pressure measurement: source of anxiety? Prospective observational study. // Rev. Prat., 2009, **20**, No. 59, P. 3–6.
24. Nabi H., Chastang J.F., Lefevre T. et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. // Hypertension, 2011, **57**, P. 710–716.
25. Patten S., Williams J.V., Lavorato D.H. et al. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. // Psychosom. Med., 2009, **71**, No. 3, P. 273–279.
26. Brown E.S., Varghese F.P., McEwen B.S. Association of depression with medical illness: does Cortisol play a role? // Biol. Psychiatry, 2004, **55**, P. 1–9.
27. Lambert E., Dawood T., Straznicky N. et al. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. // J. Hypertens., 2010, **28**, No. 3, P. 543–550.
28. Empana J., Sykes D.H., Luc G. et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). // Circulation, 2005, **111**, P. 2299–2305.
29. Kim L., Lavoie K., Arsenault A. et al. Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. // Psychosomatic. Med., 2010, **72**, No. 1, P. 20–26.
27. Vreede J., Gorgels A., Vestraten G. et al. Did prognosis after myocardial infarction change during the past 30 year? A meta-analysis. // J. Amer. Coll. Cardiol., 1991, **18**, P. 698–706.

Поступила: 11.04.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

V.F. Stepanenko¹, M. Hoshi²

FUKUSHIMA-1 NPP ACCIDENT: DOSES OF IRRADIATION OF EMERGENCY WORKERS AND POPULATION. OVERVIEW OF THE JAPANESE DATA*

В.Ф. Степаненко¹, М. Хоши²

Авария на АЭС Фукусима-1: дозы облучения персонала при аварийных работах и населения. Обзор данных японских специалистов

CONTENT

Introduction
Radiation doses of emergency workers
Radiation doses of thyroid gland of population
Internal whole body doses of population
Estimation of internal exposure of population and delays with the cancellation of contaminated food consumption
External whole body doses of population
Methods of retrospective dosimetry: necessity of use after the Fukushima-1 accident
List of references

Key words: radiation accident, Fukushima-1, radiation doses

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Дозы облучения персонала, участвовавшего в аварийных работах
Дозы облучения щитовидной железы у населения
Дозы внутреннего облучения всего тела у населения
Оценки доз внутреннего облучения населения с учетом задержки прекращения употребления загрязненных продуктов питания
Дозы внешнего облучения всего тела у населения
Методы ретроспективной дозиметрии: необходимость использования после аварии на АЭС Фукусима-1
Список литературы

Ключевые слова: радиационная авария, Фукусима-1, дозы облучения

Introduction

The accident at the Fukushima-1 nuclear power plant caused a worldwide resonance among both professionals and mass media. Most publications with estimations of population exposure were published by Japanese experts in the period from June 2011 and onwards. The present review is deliberately concentrated on available estimates of population exposure, which were published by Japanese specialists, as far as information from the “first hands” should be most interesting. The data related to the irradiation of emergency workers, who took part in stabilization of the emergency situation and measures aimed at reduction of its negative effects, are considered as well. The references to the experience of development of retrospective dosimetry methods after the accident at the Chernobyl NPP are presented with respect to possible application to Fukushima-1 situation.

Radiation doses of emergency workers

Radiation monitoring among plant staff and contractors who were involved in mitigation of the consequences of the accident (emergency workers) has started just after accident [1]. From 3745 to 1120 persons worked at the NPP site monthly during the early period — from March to August 2011. According to Tokyo Electric Power Company’s (TEPCO) data [2] the effective doses above the established allowable maximum exposure of

250 mSv [1] were found in six of emergency workers (EW) — see Fig. 1.

During initial period maximum total (external and internal) effective dose was 672 mSv for one person. In August 2011 the effective doses for all EW were less than 20 mSv. The average dose was 29 mSv for those who worked in March 2011, and reduced to 1.5 mSv for those who worked in August of the same year. It should be noted that among 6 workers with effective doses above 250 mSv five persons had doses due to internal irradiation only (committed effective doses — CED) in the range from 250 to 590 mSv and for one person internal dose was estimated

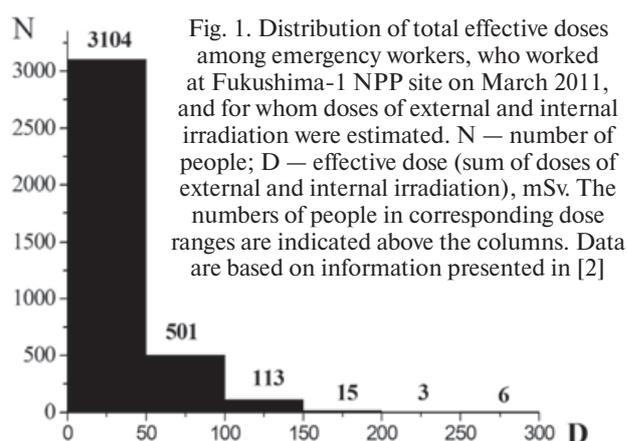


Fig. 1. Distribution of total effective doses among emergency workers, who worked at Fukushima-1 NPP site on March 2011, and for whom doses of external and internal irradiation were estimated. N — number of people; D — effective dose (sum of doses of external and internal irradiation), mSv. The numbers of people in corresponding dose ranges are indicated above the columns. Data are based on information presented in [2]

* Оригинал данной статьи на русском языке напечатан в журнале «Мед. радиол и радиац. безопасность», 2014, 59, № 3, С. 16–25.

¹ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Обнинск, Россия. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
² Хиросимский университет, Хиросима, Япония

¹ Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
² Hiroshima University, Hiroshima, Japan

in the range from 200 to 250 mSv. Uncertainties of dose estimates were not presented.

Data on doses in thyroid for EW were not presented by TEPCO [2]. Meanwhile, gamma-spectrometry measurements made using whole body spectrometers (WBC) among a limited group of emergency workers was conducted in April — early August 2011 and revealed the presence of ^{131}I in thyroid glands of several EW [3–5]. Surrogate (preliminary) estimates of thyroid doses based on values of CED, showed that the thyroid equivalent dose for these emergency workers can be quite significant — up to about 5 Sv for some of them [3]. It was noted [3] that in order to obtain accurate and complete information on thyroid doses for EW, additional research is needed with accounting for real scenarios of radionuclide intake and information about protective measures. Estimation of contribution to the dose due to short-lived ^{132}I , ^{133}I , ^{132}Te is needed as well [3]. This implies the importance of work on the thyroid gland dose retrospective assessment among the entire cohort of EW, who worked at Fukushima-1 NPP site during first weeks after the accident.

Measurements of radionuclides in the whole body of 50 staff members of Japan Atomic Energy Agency (JAEA) who participated in the emergency monitoring was performed during 3–8 weeks after the accident [6]. The acute inhalation scenario was used in order to estimate CED. The results indicate that maximum CED doses for different groups of staff were in the range from 0.39 to 0.8 mSv. Mean doses for different groups of these persons were in the range from 0.05 to 0.39 mSv. Data on doses in thyroid gland were not presented.

The excess of established limits of effective dose was not found among firefighters and employees of self-defense forces [1].

Radiation doses of thyroid gland

In the early period after the Fukushima-1 accident the individual dosimetric surveys of thyroid gland among population have not been performed in time and in full because of the very complicated and difficult situation after the earthquake and tsunami disaster [7].

The population of Fukushima prefecture is about two million people. Initial (before evacuation) numbers of residents inside the 30 km and 20 km circular zones around the Fukushima-1 NPP were about 140,000 and 87,000 people consequently. The special recommendation was done by Science Council of Japan to “...make a special request to the evacuees and others for their cooperation and measure their level of ^{131}I and ^{137}Cs in the thyroid gland as well as the whole body” and “...keep a record of each person’s lifestyle history prior to and after the accident as well” [8]. Moreover it was pointed out that “... it is desirable to start measurements immediately because the radioisotope of iodine has a short half-life”. Meanwhile

only limited numbers of ^{131}I radioactivity measurements in thyroid gland (TG) among the Fukushima prefecture population were done, and hypothetical scenarios of dose estimations were applied. In the period from 24 to 30 March 2011, screening radiometry survey of TG was carried out for 1,149 people, including 1,080 children and adolescents aged 1 to 15 years [9–11]. All of them were located in the contaminated settlements outside the 30 km zone: Iwaki city, Kawamata town and Iitate village (the total number of inhabitants of these settlements is about 360,000 people). Calculation of the equivalent doses in TG was performed using estimated ^{131}I content in thyroid gland and according to different hypothetical scenarios of radionuclide intake into the body — acute scenario and chronic scenario. It was assumed that there were no protective measures and that surveyed people remained in the respective localities without relocation. It was concluded [11] that under both scenarios, for > 99 % of all surveyed people the thyroid equivalent doses were less than 30 mSv (see Table 1). The average equivalent dose for each of the two scenarios was 8.6 mSv and 7.3 mSv. The maximum dose did not exceed 80 mSv. Uncertainties of dose evaluations were not presented.

Gamma-spectrometry measurements of ^{131}I activity in thyroid gland were carried among 17 residents and 45 evacuees in the Namie town (mid-April 2011) [12, 13]. The results of equivalent dose evaluation in TG for two hypothetical scenarios (acute and chronic intake of radionuclide) indicated that maximal individual equivalent dose reached 33 mSv and 37 mSv with corresponding median values of doses from 3.2 and 4.2 mSv. This is generally consistent with dose values estimated in Iwaki, Kawamata and Iitate settlements [9–11] (uncertainties of dose values are not known).

Measurements of ^{131}I by whole body spectrometer were carried out for 173 adult persons who visited Fukushima prefecture during 11.03.2011–10.04.2011 period [14]. Thyroid dose calculations were performed according to the different hypothetical scenarios: acute inhalation of radionuclides on the 1st day of visit, and acute inhalation of radionuclides on the last day of visit. Results of maximum individual thyroid dose value estimations for different dates of visits are as follows: 20 mSv (11–18 of March), 1.8 mSv (14–18 of March), 1.1 mSv (18–31 of March), 1.4 mSv (22 of March–10 of April) [14].

Thyroid dose assessment for five persons in Kawamata and Iitate settlements has been carried out by another method based on the results of radionuclide activity measurements in urine [15]. It was found that the value of individual equivalent thyroid doses were within the range of 27–66 mSv, with the average dose of about 45 mSv.

Results of independent dose estimates based on a detailed radiation survey in the Iitate village, as well as on the hypothetical assumption of an acute inhalational

Table 1

Equivalent doses in thyroid gland among children and adolescents of Fukushima prefecture. Data are based on information presented in [11]

Scenario	Number of examined people	Dose range, mSv
Acute inhalation on March 15 th 2011	598	<10
	342	10 — <20
	113	20 — <30
	21	30 — <40
	3	40 — <50
	1	50 — <60
	1	60 — <70
	1	70 — <80
Mean equivalent dose	8,6 mSv	
Chronic intake starting from 12.03.2011 to 1 day before measurement	598	<10
	448	10 — <20
	29	20 — <30
	4	30 — <40
	1	40 — <50
Mean equivalent dose	7,3 mSv	

intake of the radioiodine into the body are presented in [16, 17]. It was found that for children under the age of one year the minimum equivalent thyroid dose is 14 mSv and the maximum is 55 mSv, with an the average value of 24 mSv [16].

It should be noted that thyroid dose values presented in [9–16] are several times smaller than the calculated data provided by the System for Prediction of Environmental Emergency Dose Information (SPEEDI) [18]. According to calculations made by this system the predicted thyroid dose for children under the age of one year was in the range of 100 to 500 mSv for the territories around Nami, Iitate and Kawamata settlements. Contribution to dose from short-lived ¹³²I was accounted for. It should be noted that contribution to dose from irradiation of short-lived iodine radioisotopes was not considered in [9–15].

Table 2 presents the pooled data on thyroid dose estimates published by Japanese specialists. Discrepancies between different modes of thyroid dose estimation highlight the need for retrospective thyroid dose assessment with accounting for realistic parameters of individual behavior (evacuation, location and relocations, duration of stay, food consumption, countermeasures, etc.). Considerations regarding possible contribution to thyroid dose from short-lived iodine radioisotopes and estimation of dose uncertainties are needed as well.

Multi-year program of thyroid ultrasound screening among people between the ages of 0 and 18 years old has been launched in Fukushima Prefecture in October 2011 [19]. By March 2012 about 38,000 inhabitants were subjected to ultrasonic inspection. Unfortunately, this program did not include efforts of internal thyroid dose

reconstruction for surveyed people. The lack of data on TG irradiation makes difficult the interpretation of the results of ultrasound thyroid gland screening.

Internal whole body doses of population

Large-scale measurements of cesium radioisotopes in the whole body using WBC were organized by the Fukushima Prefecture Administration since 23 June 2011 [20]. Detection of ¹³¹I activity in the body was not possible because short half-life of radionuclide. Results of ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs measurements in the whole body of 127,163 residents (as to the date of 25.04.2013) of Fukushima prefecture were used for estimations of committed effective doses. Values of CED were evaluated for two different categories of surveyed people, depending on the adopted scenarios of individual dose calculations (see Fig. 2 with results of dose estimations). For the first category (people surveyed during period until the end of January 2012) a hypothetical scenario of acute inhalational intake of radionuclides in March 2011 was adopted. The second category included the prefecture’s residents, who were examined from the beginning of February 2012. For them, a scenario of constant daily intake of radionuclides was adopted. Apparently, the data on the real ways of radionuclide intake into the body, as well as information about the relocations of people (including evacuation), were not taken into account. Estimated maximal value of CED was about 3 mSv for 2 persons. For 10 and 14 persons the committed effective doses were estimated to be in the ranges from 2 to 3 mSv and from 1 to 2 mSv, respectively. For the remaining 127,137 people the values of CED were estimated less than 1 mSv. The information on uncertainties of dose values was not provided.

Additional large-scale monitoring of internal contamination by radionuclides was started on July 11, 2011 (Japan Atomic Energy Agency — JAEA) [21, 22] and was aimed to assess committed effective doses for Fukushima Prefecture inhabitants. The whole body spectrometers were used for measurements of ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs in the body. Unfortunately, monitoring of ¹³¹I in TG was impossible because of the late beginning of measurements — four months after the accident. Results of the two phases of this research were reported for periods from 11 July 2011 to 31 January 2012 and from 1 February to 31 December 2012 [21, 22]. Further research is planned in the future. According to measurements of the first phase, the individual committed effective doses were evaluated using hypothetical conservative scenario — with assumption that an acute inhalation of cesium radioisotopes occurred on 12 March 2011. For the second phase the individual committed effective doses were estimated with assumption of a chronic intake of radionuclides. Data on the individual behavior, relocations and food consumption were not accounted for. Uncertainties of the individual dose values

Table 2

**Thyroid dose estimates published by Japanese specialists after Fukushima-1 NPP radiation accident
(the pooled data)**

Category	Initial data and mode of dose estimation	Results	Ref.
Children (0÷15 years old) in Kawamata, Iitate, Iwaki settlements of Fukushima prefecture. 1149 persons in total (including 66 persons excluded from evaluation due to high background levels during measurements, and 3 persons excluded due to uncertainty of age)	Estimation of ¹³¹ I content in thyroid by dose rate measurements near the neck using calibrated survey meter with scintillation detector. Period of survey: 24.03.2011–30.03.2011. Dose calculation by hypothetical scenarios: a) acute inhalation on 15.03.2011; b) chronic intake starting from 12.03.2011 to 1 day before measurement	Acute intake scenario: D _{mean} =8,6 mSv; D _{max} =80 mSv; Chronic intake scenario: D _{mean} =7,3 mSv; D _{max} =50 mSv; 99 % of monitored persons are with thyroid dose less than 30 mSv	[9–11]
45 evacuees from coastal area who stayed in Namie town (20 km zone) from 12 th to 15 th March 2011, and 17 residents of Namie town: 0÷83 years old (including 8 adults with unknown age)	Estimation of ¹³¹ I content in thyroid by gamma irradiation measurements near the neck using calibrated spectrometer with scintillation detector. Period of survey: 12.04.2011–16.04.2011. Hypothetical dose calculation scenario: acute inhalation on March 15 th 2011	0÷19 years old (7 persons): D _{median} =4,2 mSv, D _{max} =23 mSv; 0÷83 years old (39 persons): D _{median} =3,5 mSv, D _{max} =33 mSv; 6 persons : “not detectable activity of ¹³¹ I”	[12, 13]
15 residents of Iitate and Kawamata settlements	Measurements of ¹³¹ I in urine using gamma spectrometer with semiconductor detector. Thyroid dose calculation with accounting for individual questionnaires	Thyroid dose among 5 persons: 27–66 mSv (only 5 persons with detectable ¹³¹ I activity in the urine were found)	[15]
173 adult visitors of Fukushima prefecture during 11.03.2011–10.04.2011 period	Measurements of ¹³¹ I by whole body spectrometer. Thyroid dose calculations according two hypothetical scenarios: acute inhalation of radionuclides on the 1 st day of visit, and acute inhalation of radionuclides on the last day of visit	Maximum individual thyroid doses for different dates of visits in 2011: 11.03–18.03: 20 mSv; 14.03–22.03: 1,8 mSv; 18.03–31.03: 1,1 mSv; 22.03–10.04: 1,4 mSv	[14]
39 emergency workers among all EW of Fukushima-1 NPP, who worked on site in March 2011	Measurements of radionuclides in whole body using WBC during 20.04.2011–17.06.2011. Estimations of committed effective dose based on hypothetical acute inhalation scenario	Surrogate (preliminary) estimation of maximum thyroid dose ~ 5 Sv (on the base of ¹³¹ I activity evaluation in whole body)	[3,5]
Inhabitants of Iitate village	28.03.2011–29.03.2011 field radiation survey and measurements of radionuclides in soil samples. Thyroid dose evaluation based on the results of survey and on a hypothetical scenario: acute inhalation on 15.03.2011	Range of thyroid doses for children under the age of one year in village of Iitate: 14–55 mSv; average dose — 24 mSv	[16, 17]
Children under the age of one year (Fukushima prefecture)	Calculation of thyroid dose by SPEEDI using scenario of constant radionuclide intake via inhalation (at the same rate) during period from 12.03.2011 to 23.03.2011. Contribution to dose from short-lived ¹³² I was accounted for	100–500 mSv for the territory outside of 30 km zone, which includes Iitate, Kawamata and Namie settlements (according to thyroid dose contour map)	[18]

were not given. Results of the first phase of the study showed that CED values of 99.8 % among 9,927 surveyed people were less than 1 mSv (9,905 persons), 12 persons were in the dose range of 1 to 2 mSv, and 2 persons — in the range from 2 to 3 mSv. The maximum dose was about 3 mSv (2 persons). The results of the second phase of the study showed that for 20,257 of the 20,258 surveyed people the committed effective doses were less than 1 mSv, and only for 1 person the CED was estimated to be about 1 mSv.

Data on the results of ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs WBC activity measurements for 32,811 Fukushima Prefecture residents were given in [23]. Those measurements were carried out during period from October 2011 to November 2012. It is obvious that during this period it was too late to register a short-lived ¹³¹I. Cesium radioisotopes activity above the detection limit (300 Bq) was found only in 12.1 % of the inhabitants who were examined in the period from October

2011 to February 2012 (11,026 people). The corresponding percentage of people who were subjected to measurements in the period from March to November 2012 (21,785 people) was 1 %. In July and August 2012 four adults were found to have a relatively high ¹³⁷Cs specific activity (from 67 to 184 Bq/kg). Results of internal dose estimates for surveyed people were not provided. It is noted that such assessments needed further careful investigation.

Information about early internal radiation doses after Fukushima-1 NPP accident among evacuees and short-term visitors of Fukushima was presented in [14]. A whole body spectrometer was used for examination of 173 people who stayed in the Fukushima prefecture between March 11 and April 10, 2011. ¹³¹I, ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs were detected in about 30 % of examined people. Committed effective doses were evaluated according to the scenario of acute inhalation. The maximum CED was 1 mSv. Uncertainties of dose values were not reported.

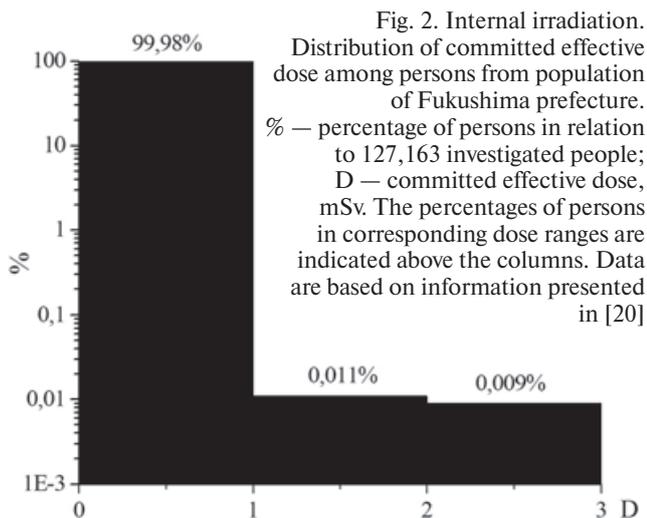


Fig. 2. Internal irradiation. Distribution of committed effective dose among persons from population of Fukushima prefecture. % — percentage of persons in relation to 127,163 investigated people; D — committed effective dose, mSv. The percentages of persons in corresponding dose ranges are indicated above the columns. Data are based on information presented in [20]

Estimation of internal exposure of population and delays with the beginning of cancellation of contaminated food consumption

Temporary permissible levels (TPL) of ^{131}I and ^{137}Cs content in drinking water and food products have been introduced as quick as March 17, 2011 [1, 24]. Stronger restrictions were implemented starting from April 1, 2012. However, in year 2011 there were delays with the beginning of the *cancellation* on contaminated products [24]. For example, cancellation on consumption of contaminated water and milk were started with a delay of two to six days after the first detection of the TPL excess in water and milk, and up to 82 days of delay after first TPL excess in vegetables and other plants. The delay in cancellation on contaminated fish products consumption reached 51 days. Stopping of contaminated meat consumption in Fukushima prefecture have been started since July 19, 2011 and, somewhat later — in Miyagi, Iwate and Tochigi prefectures. Given the delay in these cancellations, the consumption of contaminated water, milk and foods in the early period after the accident at Fukushima-1 cannot be excluded. Meanwhile, the available estimates of internal radiation doses of thyroid gland and whole body are generally based on hypothetical scenarios of radionuclide intake into the body. This would probably require further research in order to determine a more realistic scenario of radionuclide intake, which can lead to a revision of the estimated radiation doses of population in early period after the accident.

External whole body doses of population

Large-scale assessment of external exposure among Fukushima prefecture population and evacuees was performed by calculations made by computer system developed at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) [25]. The system is based on use of spatial

dose rate distribution maps with accounting for dose rate time dependence. Calculations of external effective doses accumulated during the period from March 12 to July 11, 2011 were carried out for 18 developed evacuation schemes. Some idealized assumptions were used for the external dose calculations. It was assumed that all the evacuees moved along escape routes with a constant speed — 10 km/h in Fukushima Prefecture, and 30 km/h while moving into neighboring prefectures. Doses for the evacuation period were calculated by a multiplication of the mean dose rate value between the initial and final points of evacuation and the duration of movement. Two types of standard initial evacuation locations were considered: a) — public buildings, such as the city administration building, and b) — places located in settlements with the highest dose rate. It was assumed that before the evacuation each of the evacuees remained outdoor for a constant period of time — four hours a day, and after the evacuation — for two hours a day. The coefficients of shielding from external gamma radiation depending on the type of building (wooden, stone or concrete buildings of different height) were assumed in accordance with the IAEA Technical Document (IAEA-TECDOC-225).

Thus, calculation of external doses was based on a number of idealized assumptions related to routes and duration of the evacuation, time spent indoor and outdoor, shielding factors etc. All this, of course, affects the realism of the published dose estimates.

Uncertainties associated with construction of dose rates maps should also be noted. Various sources of information were used during the construction of maps [25]. Results of instrumental dose rates monitoring [26] were used for the period after March 16, 2011. As far as dose rate monitoring data was sparse on March 15, a map based on monitoring results for March 16 was used for March 15. This has led to some underestimation of doses (up to 30 %) for the southern areas around nuclear power plant, as well as to considerable overestimation of doses (70 %) for the eastern areas [25]. Dose rate values calculated by SPEEDI were used for the earliest period after the accident (from 12 to 14 March 2011), since the instrumental monitoring data were very sparse for that period. However, according to [25], dose rate estimates calculated by SPEEDI contain considerable amount of uncertainties. The authors of the external effective dose calculations [25] concluded that the obtained results should be viewed as a very approximate evaluation of the actual external population exposure.

Individual effective doses of external irradiation for the 386,572 residents of Fukushima Prefecture and for evacuees, accumulated during period from 12.03.2011 till 11.07.2011, calculated with use of NIRS system are distributed as follows [25, 27]: for 66.3 % of people the external effective dose was less than 1 mSv, for 95 % it was less than 2 mSv and for 99.7 % — less than 5 mSv (see Fig.

3). The maximum individual effective dose was estimated about 25 mSv, while the average dose was estimated to be equal to 0.905 mSv. Uncertainties of dose estimates were not presented.

The external dose values of Iitate villagers estimated on the basis of detailed soil contamination density and radiation survey studies within the settlement are presented in [16, 17]. The results show that the accumulated effective dose exposure of Iitate population was ranged from 1.8 to 37 mSv with an average of 14 mSv.

Information about individualized external radiation dose values for 15 residents of Iitate and Kawamata settlements was presented in [15]. The average effective external exposure dose of the studied group accumulated over 54 days after radioactive fallout was estimated to be 8.4 and 5.1 mSv for adults and children, respectively.

In the October 2013 the paper of Prof. S. Nagataki et al. was published [28]. In this paper, in particular, the summary of results of individual external doses measurements among inhabitants of Fukushima prefecture was presented. The personal dosimeters were used for these measurements (with minimal level of accumulated dose — 0.01 mSv). In Fukushima city the measurements were conducted during period from 1 of September till 30 of November 2011 year (3 months) among 36,767 inhabitants — children, adolescents and pregnant women. Individual doses were estimated in the range from 0.01 to 3.0 mSv, with the average value about 0.34 mSv (duration of dose accumulation 3 months). In Date and Nihonmatsu cities the measurements were performed during the same period. For 9,443 inhabitants of all ages in Date city the average doses in different districts were in the range from 0.17 to 0.71 mSv (duration of dose accumulation 3 months). Among 8,725 children and adolescents in Nihonmatsu city average doses in different districts were in the range from 0.28 to 0.41 mSv. In Tamura city measurements of external doses among 4,559 children and pregnant women were conducted starting from 30 of September 2011 year till 10 of January 2012 year. Values of mean doses in different districts of this city were in the range from 0.1 to 0.17 mSv (duration of dose accumulation 103 days). Individual cumulated external doses, measured in Koriyama city during 7 of November 2011 y. — 9 of January 2012 y (64 days), were in the range from 0.01 to 0.5 mSv with mean value about 0.17 mSv.

Dose estimations, which are presented in [15–17] are several times higher than calculated doses according to NIRS system [25, 27]. Meanwhile the results of dose measurements presented in [28], are consistent with calculated values according to NIRS [25, 27] (with accounting for difference in periods of dose accumulation and more later dates of measurements). The authors of paper [28] pointed out that rehabilitation measures and

observations of the health effects should be based on “individual radiation doses that are accurate as possible”.

Methods of retrospective dosimetry: necessity of use after the Fukushima-1 accident

On April 4, 2011 the Japan Science Council announced the necessity of research of individual exposure levels of population [8]. It was emphasized [7] that realistic assessments of individual doses are needed not only for epidemiological studies, but also in order to inform the public about the levels of exposure, because the lack of adequate dosimetric information can lead to undesirable psychological effects caused by prolonged state of anxiety and psychological stress. There were two international symposiums in Japan devoted to the problems of reconstruction of early internal doses after the radiation accident at Fukushima-1 NPP — in years 2012 and 2013 [29, 30]. Several important parameters for realistic dose estimation were discussed, including history of individual behavior after the accident, radionuclide intake scenarios, peculiarities of radioiodine accumulation in the thyroid for Japanese [30]. Importance of evaluation of dose uncertainties was pointed out as well. The application of dose reconstruction methods developed after the Chernobyl accident was indicated as one of the future tasks.

In view of this the following items should be pointed out.

Data obtained on the basis of ^{131}I measurements in thyroid glands of inhabitants of Fukushima prefecture [9–13] during the early period after the accident might be used to develop the models of thyroid dose reconstruction. However, such task requires information about individual behavior of investigated subjects after the Fukushima-1 NPP accident (locations and relocations, food consumption, countermeasures, etc.), since the calculation of thyroid doses was performed using hypothetical idealized scenarios of ^{131}I intake into the body. Obtaining such information is

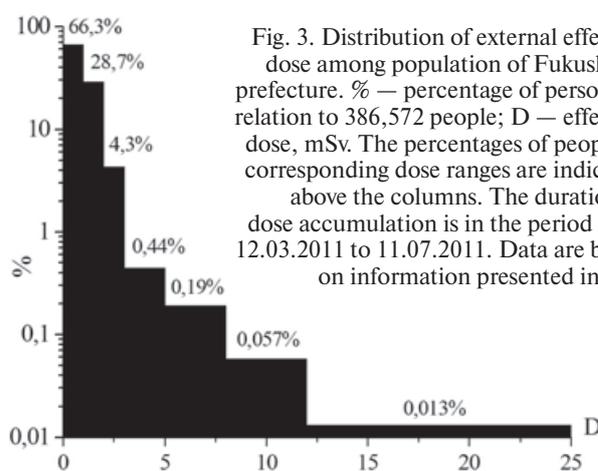


Fig. 3. Distribution of external effective dose among population of Fukushima prefecture. % — percentage of persons in relation to 386,572 people; D — effective dose, mSv. The percentages of people in corresponding dose ranges are indicated above the columns. The duration of dose accumulation is in the period from 12.03.2011 to 11.07.2011. Data are based on information presented in [27]

possible through special questioning among investigated persons. Obviously, the earlier these surveys will be carried out, the more realistic obtained information will be. Estimations of input to thyroid dose from irradiation of short-lived radioiodine isotopes are needed as well.

A similar situation occurs in case with the committed effective dose assessment using the results of ^{134}Cs and ^{137}Cs measurements among Fukushima prefecture residents and evacuees [19–22]. In these studies the internal dose estimations were performed on the basis of hypothetical scenarios of radionuclides intake into the body. Availability of information from individual interviews would enable the obtaining of more realistic dose assessments.

Retrospective dosimetry methods developed and applied in order to assess the consequences of the Chernobyl nuclear power station accident may be useful in the situation after the Fukushima-1 NPP accident:

- A large-scale monitoring of the thyroidal radioiodine content of the public within a few weeks following the Chernobyl accident in connection with individual questioning was the basis for development and validation of models for dose reconstruction in support of epidemiological studies (as, for example, it was made in the Russian territories contaminated by radionuclides [31–34]);
- A large-scale long term monitoring of cesium radionuclides in whole body of public (see, for example [35]), was the basis for validation of the models in dosimetrical support of corresponding epidemiological studies (see, for example [36]).
- Values of average external effective doses of Fukushima prefecture inhabitants and evacuees reported in [15–17] are essentially higher than the calculated average external dose values obtained by the NIRS computer system [25, 27] and higher than dose values presented in [28] as well. A question emerges about the reasons for this discrepancy. In this regard, the use of instrumental methods of retrospective luminescence dosimetry and ESR retrospective dosimetry, as it, for example, was done after the Chernobyl NPP accident [37–44], would not only verify the available calculated dose values, but would also restore the missing information on the accumulated external radiation doses during whole period after Fukushima-1 accident, including the early period of this accident.

It was pointed in [45] that in the situation after Fukushima-1 NPP radiation accident “...the dose estimates have to be credible and arguments must exist to defend their credibility” and “the evaluation of the uncertainties during the dose estimation process is a useful tool to indicate where improvements are needed”.

Nevertheless, it should be concluded that currently available preliminary radiation dose estimates show that after the Fukushima-1 NPP accident doses of the public

resulting from this accident were significantly lower than those after the Chernobyl accident. Possibly, this is due both to differences in levels of radioactive environmental contamination as a result of these accidents [28, 46–49] and timely evacuation of people from the most contaminated areas around Fukushima-1 NPP [1], as well as measures undertaken in Japan to prevent consumption of contaminated food [1, 24, 50].

LIST OF REFERENCES

1. *Government of Japan*. The Accident at TEPCO's Fukushima Nuclear Power Station. Report of the Japanese Government to the IAEA Ministerial Conference on Nuclear Safety (with revisions). // Nuclear Emergency Response Headquarters. Government of Japan. June 2011. Transmitted by Permanent Mission of Japan to IAEA, 7 June 2011.
2. *TEPCO (2011)*. Exposure dose of workers engaged in emergency work at Fukushima Daiichi Nuclear Power Station and related matters. // Tokyo Electric Power Company. Press release. October 31, 2011.
3. *Kurihara O., Kanai K., Nakawata T. et al.* Measurements of ^{131}I in the thyroids of employees involved in the Fukushima Daiichi nuclear power station accident. // *J. Nucl. Sci. and Technol.*, 2013, **50**, No. 2, P. 122–129.
4. *Kurihara O., Kanai K., Takada C. et al.* Direct measurements of employees involved in the Fukushima Daiichi nuclear power station accident for internal dose estimates: JAEA experience. // Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252. Chiba, 2012, P. 12–25.
5. *Nakano T., Kim E., Akahane K. et al.* Direct measurements for highly-exposed TEPCO workers and NIRS first responders involved in the Fukushima NPS accident. // Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252. Chiba, 2012, P. 27–34.
6. *Takada C., Kurihara O., Kanai K. et al.* Results of whole body counting for JAEA staff members engaged in the Emergency radiological monitoring for the Fukushima nuclear disaster. // Proc. of the 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, Chiba, 2012, P. 3–12.
7. *Akiba S.* Epidemiological studies of Fukushima residents exposed to ionizing radiations from the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Prefecture—a preliminary review of current plans. // *J. Radiol. Prot.*, 2012, **32**, P. 1–10.
8. *Science Council of Japan (2011)*. The 2nd emergency recommendation regarding the response to the Great East Japan Earthquake. Regarding the necessity of the investigation of radiation levels after the accident of

- the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. // April 4, 2011. Science Council of Japan. Great East Japan Earthquake Task Force. 2 pp.
9. Kim E., Kurihara O., Suzuki T. et al. Screening survey on thyroid exposure for children after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // Proc. The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 59–68.
 10. Tokonami S., Hosoda M., Akiba S. et al. Thyroid doses for evacuees from the Fukushima nuclear accident. // Scientific Reports, 2012, 5, P. 1–4.
 11. Kurihara O., Kim E., Suh S. et al. Reconstruction of early internal dose in the TEPCO Fukushima NPS Accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, P. 140–162.
 12. Tokonami S., Hosoda M., Akiba S. et al. Thyroid equivalent doses due to radioiodine-131 intake for evacuees from Fukushima Daiichi Nuclear Power Accident. // Proc. The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 51–58.
 13. Tokonami S., Hosoda M., Sorimachi A. et al. Estimation of thyroid doses due to radioiodine (I-131) using radiocesium activity measured by Whole Body Counter (WBC). // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2013, P. 104–113.
 14. Matsuda N., Kumagai A., Ohtsuru A. et al. Assessment of internal exposure doses in Fukushima by a whole body counter within one month after the Nuclear Power Plant accident. // Radiat. Res., 179, 2013, P. 663–668.
 15. Kamada N., Saito O., Endo S. et al. Radiation doses among residents living 37 km northwest of the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant. // J. Environ. Radioact., 2012, 110, P. 84–89.
 16. Imanaka T. An attempt to estimate early-stage radiation exposure dose at the location of every household in Iitate village, Fukushima. Independent study for determining early-stage external radiation exposure and thyroid exposure due to inhaled radioiodine. // Nuke Info Tokyo, 2013, March/April, No. 153, P. 4–7.
 17. Imanaka T., Endo S., Sugai M. et al. Early radiation survey of Iitate village, which was heavily contaminated by the Fukushima Daiichi Accident, conducted on 28 and 29 March 2011. // Health Phys., 2012, 102, No. 6, P. 680–686.
 18. Nuclear Regulatory Authority of Japan. // http://www.nsr.go.jp/archive/nsc/mext_speedi/0312-0324_in.pdf, last access 29.09.2013.
 19. Yasumura S., Hosoya M., Yamashita S. et al. Study protocol for the Fukushima health management survey. // J. Epidemiol., 2012, 22, No. 5, P. 375–383.
 20. Fukushima Prefecture // <http://www.pref.fukushima.jp/imu/wbc>, last access 25. 04. 2013.
 21. Momose T., Takada C., Nakagawa T. et al. Whole-body counting of Fukushima residents after the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // Proc. The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 67–82.
 22. Momose T., Takada T., Nakagawa T. et al. Whole body counting of Fukushima residents after TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 91–112.
 23. Hayano R.S., Tsubokura M., Miyazaki M. et al. Internal radiocesium contamination of adults and children in Fukushima 7 to 20 months after the Fukushima NPP accident as measured by extensive whole-body-counter surveys. // Proc. Jpn. Acad., 2013, Ser. B. 89, No. 4, P. 157–163.
 24. Hamada N., Ogino H., Fujimichi Yu. Safety regulations of food and water implanted in the first year following the Fukushima nuclear accident // J. Radiat. Res., 2012, 53, No. 5, P. 641–671.
 25. Akahane K., Yonai S., Miyahara N. et al. NIRS external dose estimation system for Fukushima residents after the Fukushima Dai-ichi NPP accident. // Sci. Reports, 2013, 3, P. 1–6.
 26. MEXT (2011). About development of distribution map of radiation dose and related matters. // http://radioactivity.mext.go.jp/ja/distribution_map_around_FukushimaNPP, last access 22. 10. 2013.
 27. Akahane K. External dose estimation for Fukushima residents after the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant Accident. // Report on International Academic Conference on Radiation Health Risk Management in Fukushima, 25–27 February 2013, NIRS, 2013.
 28. Nagataki S., Takamura N., Kamiya K., Akashi M. Commentary. Measurements of individual radiation doses in residents living around the Fukushima nuclear power plant. // Rad. Res., 2013, 180, P. 439–447.
 29. NIRS(2012). The 1st NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. Proceedings, NIRS-M-252, NIRS, Chiba, Japan, 2012, 98 pp.

30. *NIRS(2013)*. The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, 174 pp.
31. *Stepanenko V., Zvonova I., Shinkarev S.* Post-Chernobyl dose reconstruction issues. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident, NIRS, Tokyo, 2013, P. 48–68.
32. *Stepanenko V.F., Iaskova E.K., Orlov M.Yu. et al.* Internal irradiation of thyroid gland among inhabitants of Kaluga region according to data of mass instrumental measurements of ¹³¹I conducted in May 1986 year. // *Atomic Energy*, 2008, **105**, No. 2, P. 97–103 (in Russian).
33. *Stepanenko V.F., Voillequé P.G., Gavrilin Yu.I. et al.* Estimating individual thyroid doses for a case–control study of childhood thyroid cancer in Bryansk Oblast, Russia // *Radiat. Protect. Dosimetry*, 2004, **108**, No. 2, P. 143–160.
34. *Davis S., Stepanenko V., Rivkind N. et al.* Risk of thyroid cancer in the Bryansk oblast of the Russian Federation after the Chernobyl power station accident. // *Radiat. Res.*, 2004, **162**, P. 241–248.
35. *Stepanenko V.F., Iaskova E.K., Orlov M.Yu. et al.* Effective doses of internal irradiation among inhabitants of mostly contaminated raions of Bryansk and Kaluga regions. // *Atomic Energy*, 2008, **103**, No. 3, P. 192–197 (in Russian)
36. *Davis S., Day R.W., Kopecky K.J. et al.* Childhood leukaemia in Belarus, Russia, and Ukraine following the Chernobyl accident: results from an international collaborative population–based case–control study // *Internat. J. Epidemiol.*, 2006, **35**, No. 2, P. 386–396.
37. *Bailiff I.* Retrospective dosimetry with ceramics. // *Radiat. Measurements*, 1997, **27**, No. 5, P. 923–941.
38. *ICRU*. International Commission on Radiological Units and Measurements, 2002. Retrospective Assessment of Exposure to Ionizing Radiation (Report 68). // *J. ICRU* 2, 2002.
39. *Bailiff I.K., Stepanenko V.* Retrospective dosimetry and dose reconstruction. // European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, EUR 16540, 1996, 115 p.
40. *Bailiff I.K., Stepanenko V.F., Göksu H.Y. et al.* Retrospective luminescence dosimetry: development of approaches to application in populated areas downwind of the Chernobyl NPP. // *Health Phys.*, 2005, **89**, No. 3, P. 233–246.
41. *Bailiff I.K., Stepanenko V.F., Göksu H.Y. et al.* Comparison of retrospective luminescence dosimetry with computational modeling in two highly contaminated settlements downwind of the Chernobyl NPP. // *Health Phys.*, 2004, **86**, No. 1, P. 25–41.
42. *IAEA-TECDOC-131*. Use of electron paramagnetic resonance dosimetry with tooth enamel for retrospective dose assessment. IAEA-TECDOC-131. Vienna, IAEA, 2011, 57 pp.
43. *Skvortsov V.G., Ivannikov A.I., Stepanenko V.F. et al.* Application of EPR retrospective dosimetry for large-scale accidental situation. // *Appl. Radiat. Isotopes*, 2000, **52**, No. 5, P. 1275–1282.
44. *Stepanenko V.F., Skvortsov V.G., Ivannikov A.I. et al.* Methods of individual retrospective dosimetry in the problem of estimation of consequences of uncontrolled radiation exposure. // *Radiation Biology. Radioecology*, 2011, **51**, No. 1, P. 168–177 (in Russian).
45. *Bouville A., Voileque P., Anspaugh L., Napier B.* Proposed methodology for dose reconstruction of public internal doses in FDNPS accident. // The 2nd NIRS Symposium on Reconstruction of Early Internal Dose in the TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. NIRS, Chiba, Japan, 2012, P. 69–87.
46. *Hoshi M.* Dosimetry study and its meanings — From the studies of Hiroshima and Nagasaki, Semipalatinsk, Chernobyl and Fukushima // *Proc. of the 17th Hiroshima International Symposium: Lessons from unhappy events in the history of nuclear power development*. Ed. by *Hoshi M., Imanaka T.* — Hiroshima: Hiroshima University, 2012, P. 1–10.
47. *Stepanenko V.F., Hoshi M., Orlov M.Yu. et al.* Environmental and food products contamination by radionuclides, doses of irradiation of population following radiation accident on Fukushima-1 NPP: Part 1. Environmental Contamination. // *Med. Radiol. and Radiat. Safety*, 2013, **58**, No. 6, P. 14–24.
48. *Hoshi M.* Systematic soil sampling and measurements in Fukushima area and its meanings // *Radioisotopes. Special Issue. Japan Radioisotope Association*. 2013. **62**, No. 10, P. 705–709 (in Japanese).
49. *Yamamoto M., Takada T., Nagao S. et al.* An early survey of the radioactive contamination of soil due to the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident, with emphasis on plutonium analysis // *Geochem. J.*, 2012, **46**, P. 341–353.
50. *Stepanenko V.F., Hoshi M., Tsyb A.F.* Environmental and food products contamination by radionuclides, doses of irradiation of population following radiation accident on Fukushima-1 NPP: Part 2. Contamination of Food Products, Doses of Irradiation and Retrospective Dosimetry. // *Med. Radiol. and Radiat. Safety*, 2014, **59**, No. 1, P. 20–42.

Поступила: 23.10.2013

Принята к публикации: 18.06.2014

О.К. Курпешев¹, Н.Ю. Флоровская²

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

О.К. Kurpeshev¹, N.Yu. Florovskaiya²

Outcomes of External Beam Radiation Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение эффективности дистанционной лучевой терапии с 2D планированием (2D-ДЛТ) у больных с метастазами (МТС) колоректального рака (КРР) в печень.

Материал и методы: 2D-ДЛТ в паллиативных целях проведена 28 больным с установленной ранее клинически химиорезистентными формами МТС КРР в печень. Возраст пациентов колебался от 26 до 77 лет (средний возраст 62,3 г.), из них 16 (57 %) мужчин и 12 (43 %) женщин. Группу сравнения (контроль) составили 76 пациентов, которые получили только симптоматическую терапию. ДЛТ осуществляли с двух противоположных полей по 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) при полях облучения в пределах 10 × 16 см составила 26–36 Гр, при 16 × 22 см — 20–26 Гр. Результаты лечения оценивали в зависимости от степени поражения печени.

Результаты: Непосредственная реакция МТС на лучевую терапию проявилась частичным ответом опухоли у 14 % больных и стабилизацией роста у 32 %. Частичный ответ имел место у пациентов при СОД 30–36 Гр, с 1–2-й степенью поражения печени и при размерах МТС не превышающих 4 см. Стабилизацию роста МТС наблюдали и при 3-й степени. Положительная динамика МТС на проводимое лечение у 7–11 % пациентов сопровождалась улучшением общего статуса, симптоматики заболевания и печеночных проб, что повышало качество жизни больных. Лучевые реакции кожи у всех больных ограничивались эритемой 2–3-й степени или сухим эпидермитом. Выраженное проявление лучевого гепатита наблюдали у двух больных после тотального облучения печени при СОД 24–26 Гр. Общая выживаемость пациентов после ДЛТ по сравнению с контрольной группой достоверно не различалась.

Выводы: Используемые режимы 2D-ДЛТ у части больных с химиорезистентными МТС колоректального рака в печень обусловили непосредственный клинический эффект и повышение качества жизни, проявляющееся улучшением общего статуса и симптоматики заболевания.

Ключевые слова: лучевая терапия, колоректальный рак, метастазы в печень

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of external beam radiation therapy with 2D planning (2D-EBRT) for colorectal cancer liver metastases (MTS).

Material and methods: 2D-EBRT was performed in 28 patients with clinically chemoresistant forms of MTS. The age of patients fluctuated from 26 to 77 years (mean age 62.3 years). There were 16 (57 %) men and 12 (43 %) women. The control group consisted of 76 patients who received symptomatic treatment only. EBRT was given using two opposed fields and a fractionation schedule of 1.8 to 2 Gy per day, five days a week. Total tumor dose (TTD) to a solitary MTS or one lobe were 26–36 Gy, and 20–26 Gy for the whole liver. Treatment outcomes were judged by the degree of liver involvement.

Results: Immediate MTS response to EBRT resulted in partial tumor response in 14 % of patients and into disease's stabilization in 32 % of patients. Partial response was achieved after radiation therapy with a TTD of 30–36 Gy delivered to tumors sized up to 4 cm. In some patients, therapy yielded benefit, such as improvements in general health status, disease symptoms and liver function test results. Radiation-induced skin reactions at irradiation of one liver lobe with a TTD of 30–36 Gy caused moderate or marked erythema (2–3 degrees), as well as dry desquamation in some cases. Expressed radiation hepatitis developed in 2 patients. There was no statistically significant difference in overall survival between the EBRT and control groups.

Conclusion: At patients with chemoresistant MTS of a colorectal cancer in a liver 2D-EBRT increases quality of life which is shown by improvement of the general status and disease symptomatology.

Key words: radiation therapy, colorectal cancer, liver metastases

Введение

В настоящее время основным методом паллиативного лечения больных с метастазами (МТС) колоректального рака (КРР) в печень является химиотерапия [1, 2]. Однако химиотерапия у большинства больных сопровождается тяжелыми токсическими ре-

акциями организма [2], что не всегда позволяет провести полный курс запланированного лечения или лимитирует использование адекватных доз препаратов. Поэтому в последние годы для паллиативной терапии больных злокачественными опухолями печени большое внимание начало уделяться лучевым методам лечения.

¹ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Обнинск. E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Мурманский областной онкологический диспансер Минздрава РФ, Мурманск

¹ Medical Radiological Research Center, Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Murmansk Regional Oncology Dispanser, Murmansk, Russia

В течение многих лет вопрос об эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при злокачественных новообразованиях печени остается дискуссионным в силу необходимости облучения больших объемов и, соответственно, высокого риска повреждения нормальной паренхимы органа [3–7].

Известно, что реакция опухоли печени при ЛТ зависит от дозы облучения [8]. В ранних исследованиях было показано, что ДЛТ опухолительность СОД до 30 Гр не влияет на продолжительность жизни больных [6], а повышение до 40 Гр приводит к развитию выраженного лучевого гепатита [4].

Для снижения радиочувствительности паренхимы печени используется метод искусственной гипоксии органа путем эмболизации печеночной артерии. При этом для одновременного повышения радиочувствительности опухоли ряд авторов эмболизацию проводили химиопрепаратами или радиосенсибилизаторами [9, 5]. Однако данный метод в клинической практике пока не нашел широкого применения из-за сложности техники и развития хирургических осложнений.

Для повышения дозы ионизирующей радиации в опухоли активно разрабатываются методы конформной ДЛТ (3D планирование), брахи- и радионуклидной терапии [7, 10–12]. Появление современных мегавольтных источников с многолепестковыми коллиматорами, а также способов визуального контроля, модуляции интенсивности облучения (IMRT, IGRT, RGRT) значительно расширили возможности конформной ЛТ. Одним из вариантов конформной ЛТ является стереотаксическое облучение, при котором СОД ионизирующего излучения подводится за 1–6 фракций.

Однако все эти методики ЛТ, направленные на увеличение дозы радиации в опухоли, применимы лишь для лечения больных с солитарным или единичными опухолями печени. Применение современных методик конформной лучевой терапии для субтотального и тотального облучения печени клинически, дозиметрически и экономически неоправдано. Поэтому использование для этих целей ДЛТ с 2D планированием (2D-ДЛТ) остается актуальным и по настоящее время.

При множественных опухолевых поражениях печени данный метод является наиболее доступным и простым в техническом отношении и позволяет получить паллиативный и симптоматический эффекты, а в некоторых случаях — и увеличение продолжительности жизни больных. В исследованиях Yeо S.-G. et al. [13] при облучении всего объема печени с массивным МТС поражением до СОД 30 Гр было получено значительное улучшение печеночной функции и увеличение продолжительности жизни больных в среднем

на 80 дней (от 20 до 289 дней). Другие исследователи также считают, что 2D-ДЛТ всей печени или её доли показано больным с нерезектабельными МТС или с непереносимостью химиотерапии [8, 14–16].

Целью данного исследования являлось изучение эффективности 2D-ДЛТ у больных с метастазами колоректального рака в печень.

Материал и методы

В Мурманском онкологическом диспансере с 2001 по 2011 гг. 28 больным с установленными клинически химиорезистентными формами МТС КРР была проведена 2D-ДЛТ в паллиативных целях. Возраст пациентов колебался от 26 до 77 лет (в среднем 62,3 г.), из них 16 (57 %) мужчин и 12 (43 %) женщин. Группу сравнения (контроль) составили 76 пациентов, находившихся под наблюдением с 2004 по 2011 гг. и получавших только симптоматическое лечение.

В исследуемой группе радикальные или циторедуктивные операции на первичной опухоли, без или в комбинации с химиолучевой терапией (ХЛТ), проведены 22 (79 %) больным, только ХЛТ — 6 (21 %), в контрольной группе — 68 (89,5 %) и 8 (10,5 %) пациентам соответственно. Все больные на момент диагностики и лечения МТС имели ремиссию или стабилизацию роста первичной опухоли.

Диагностику первичной опухоли и МТС проводили с помощью компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ). Степень (ст.) или объем поражения печени метастатическим процессом классифицировали по Bengtsson G. et al. [17]: при 1 ст. МТС занимали до 25 % объема печени, 2 ст. — 25–75 %, 3 ст. — более 75 %.

Методика лучевой диагностики и определения объема поражения печени подробно описана в нашей ранней работе [18].

Характеристика больных и основные прогностически значимые признаки опухоли по группам представлены в таблице.

Как следует из таблицы, в обеих группах распределения больных по уровню дифференцировки клеток опухоли были сравнимы, тогда как по объему поражения печени различались значительно. В группе пациентов, подвергшихся ЛТ, поражения печени с 1, 2 и 3-й ст. составили 32,1, 39,3 и 28,6 %, в контрольной — 11,8, 21,1 и 67,1 % соответственно. Таким образом, в исследуемой группе больные по степени поражения печени распределились равномерно, тогда как в группе сравнения превалировала 3 ст. В связи с этим сравнительный анализ выживаемости проводили не в целом по группе, а с каждой стадией поражения в отдельности или объединяя две стадии.

ДЛТ проводили на гамма-терапевтических установках «РОКУС-М», «АГАТ-С» или «Терабалт».

Таблица

Общие сведения о больных в группах

Характеристика	Распределение больных в группах по основным показателям, абс. (%)	
	ЛТ, <i>n</i> = 28	Контроль (№ 1), <i>n</i> = 76
Пол: м/ж	16(57,1)/12(42,9)	27 (35,5)/49 (64,5)
Средний возраст (диапазон)	57,9 (36–77)	62,6 (34–83)
Локализация первичной опухоли: – прямая кишка и ректо-сигмоидное соединение – ободочная кишка	15 (53,6) 13 (46,4)	35 (46,1) 41 (53,9)
Локализация МТС: – обе доли – левая – правая	4 (14,3) 2 (7,1) 22 (78,6)	46 (60,5) 4 (5,3) 26 (34,2)
Сроки развития МТС: – синхронные – метакронные	19 (67,8) 9 (32,1)	60 (78,9) 16 (21,1)
Внепеченочные МТС**	3 (10,7)	14 (18,4)
Морфология первичной опухоли: – аденокарцинома: G1 G2 G3 – слизистый рак	4 (14,4) 22 (78,5) 2 (7,1) –	11 (14,5) 48 (63,2) 8 (10,5) 9 (11,8)
Объем поражения печени МТС по Bengtsson G. et al., (1981): 1 ст. 2 ст. 3 ст.	9 (32,1) 11 (39,3) 8 (28,6)	9 (11,8) 16 (21,1) 51 (67,1)

Примечания:

* ОП — операция,

** в лимфоузлах ворот печени и/или общей печеночной артерии, чревного ствола размерами не более 2 см

При солитарных или единичных МТС или доли печени объем облучения вписывался в пределы 70–80 % изодозной кривой, а при множественных МТС, с поражением обеих долей, облучали весь орган по 50–60 % изодозе. Облучение выполнялось с двух противоположных (абдоминально-паравертебральных) фигурных полей, описывающих объем облучения при положении больного на спине и на животе с руками над головой. ЛТ осуществляли по 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20–36 Гр. Размеры поля при облучении солитарного МТС или одной доли печени варьировали от 10 × 12 до 14 × 16 см, всего органа — от 16 × 18 до 20 × 22 см. СОД ЛТ в 26–36 Гр была применена у больных с солитарными или единичными МТС, 20–26 Гр — при множественных МТС.

Противопоказаниями к применению ЛТ являлись декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких с признаками легочной недостаточности, тяжелые поражения паренхиматозных органов и центральной нервной системы, наличие распада опухоли.

Критериями результатов лечения были: общий статус по ECOG–WHO, симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота), биохимические показатели, оцениваемые по шкале токсичности NCI CTC [2], непосредственная реакция опухоли, общая выживаемость и средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных, а также медиана общей выживаемости.

Непосредственный ответ опухоли изучали на основании данных КТ и УЗИ через 3–6 недель после лечения, полученные количественные показатели оценивали по методике RECIST 1.1. [19]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирались 2–4 значимых МТС размерами более 2 см.

Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления метастазов.

Кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом Kaplan–Meier [20]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью логрангового критерия (Log-Rank). Для данного объема выборки больных критической величиной уровня значимости был принят $p \leq 0,05$, промежуточные значения между $p > 0,05$ и $p < 0,1$ оценивали как тенденцию к различию. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения непараметрических величин использовался метод таблиц сопряженности (критерий χ^2) или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Непосредственные реакции МТС после ЛТ проявились в основном стабилизацией их роста и реже частичным ответом (ЧО). Полный ответ не диагностирован ни в одном случае. ЧО выявлен у 4 (14 %) больных, стабилизация — у 9 (32 %), у остальных 15 (54 %) — прогрессирование. Следует отметить, что ЧО опухолей имел место у пациентов, подвергшихся ЛТ в СОД 30–36 Гр и с 1–2 ст. поражения печени: у трех были с 1 ст., у одного — с 2 ст. Стабилизацию роста МТС наблюдали и при 3 ст.

Динамика общесоматического статуса (ECOG–WHO), симптоматика заболевания (боли в животе, тошноты и рвоты) и показатели печеночных проб в процессе лечения во многом определялись непосредственной реакцией МТС на проводимую терапию. В целом общий статус по ECOG–WHO после курса ЛТ улучшился у трех (10,7 %) пациентов: у двух исходно со статусом 1 ст. и у одного — с 2 ст. Положительную динамику симптоматики заболевания наблюдали у больных, исходно имевших 1 и 2 ст. Боли в животе уменьшились у двух (7,1 %) пациентов, тошнота — у трех (10,7 %), рвота — у двух (7,1 %). Динамика показателей печеночных проб также зависела от непосредственных результатов

лечения. После завершения курса ЛТ изменения этих показателей в основном происходило в сторону улучшения на одну степень у больных исходно с 1–2 ст. Количество больных с уровнями щелочной фосфатазы в пределах нормы (0 ст.) увеличилось от 15 (53,6 %) до 17 (60,7 %), АсАТ — от 12 (42,9 %) до 14 (50,0 %), АлАТ — от 13 (46,4 %) до 16 (57,1 %), билирубина — от 10 (35,7 %) до 13 (46,4 %). В двух случаях непосредственно после лечения эти изменения показывали и отрицательную динамику, что, по всей видимости, было связано с развитием лучевого гепатита. Данные больные в связи с множественными МТС поражениями печени подвергались тотальному облучению печени при СОД 24–26 Гр.

Лучевые реакции кожи у больных после ЛТ проявились в виде эритемы различной степени выраженности или сухого шелушения. При СОД 30–36 Гр и облучении одной доли печени, т.е. при полях облучения от 10 × 12 до 14 × 16 см, развивалась эритема средней (2 ст.) или выраженной степени (3 ст.), а в некоторых случаях и сухое шелушение. При облучении всей печени полями 16 × 18 до 20 × 22 см сходные лучевые реакции на коже развивались при СОД 20–26 Гр.

На рис. 1 и 2 представлены кривые выживаемости в зависимости от стадии поражения печени. Как видно из рис. 1, при 1 ст. поражения печени ЛТ улучшала общую выживаемость больных по сравнению с группой пациентов, находившихся на симптоматическом лечении. Медиана выживаемости и СПЖ при этой стадии для контрольной группы составляли 12 и 13 мес, тогда как после ЛТ эти показатели повышались до 14 и 13,7 мес соответственно. Однако различия между группами были не значимы ($p = 0,175$), что связано, по нашему мнению, с малой выборкой. При 2 ст. выживаемость больных в обеих группах была одинаковой ($p = 0,958$), медиана выживаемости

и СПЖ в контрольной группе составили 7,0 и 6,9 мес соответственно, при ЛТ оба показателя были равны 7,5 мес. Анализ объединенных данных с 1–2 ст. поражениями печени (рис. 2) показал, что после ЛТ по сравнению с контролем имеет место некоторое увеличение продолжительности жизни больных. Медиана общей выживаемости в контрольной группе была равна 8 мес, СПЖ — 9,1 мес, а в исследуемой — они повышались до 9,5 и 10,1 мес соответственно, хотя различия между группами статистически были не значимы ($p = 0,176$).

Различия в выживаемости отсутствовали и при 3 ст. поражения печени. Медиана выживаемости и СПЖ в контрольной группе равнялись 2,0 и 2,6 мес, при ЛТ — 3,0 и 3,3 мес ($p = 0,715$).

Заключение

Использование 2D-ДЛТ при субтотальном и тотальном облучении печени у больных с химиорезистентными формами МТС КРР позволяет получить объективный ответ опухолей и клинические эффекты.

Непосредственная реакция МТС у 14 % больных проявлялась частичным ответом, у 32 % — стабилизацией роста. Объективный ответ имело место при размерах МТС до 4 см и СОД 30–36 Гр. Положительная реакция МТС на проводимое лечение у некоторых больных сопровождалась улучшением общего статуса, симптоматики заболевания и результатов некоторых печеночных проб. Лучевые реакции кожи проявлялись эритемой 2–3 степени или сухим эпидермитом. У двух больных после тотального облучения печени в СОД 24–26 Гр развился выраженный лучевой гепатит. Общая выживаемость больных после 2D-ДЛТ по сравнению с контрольной группой

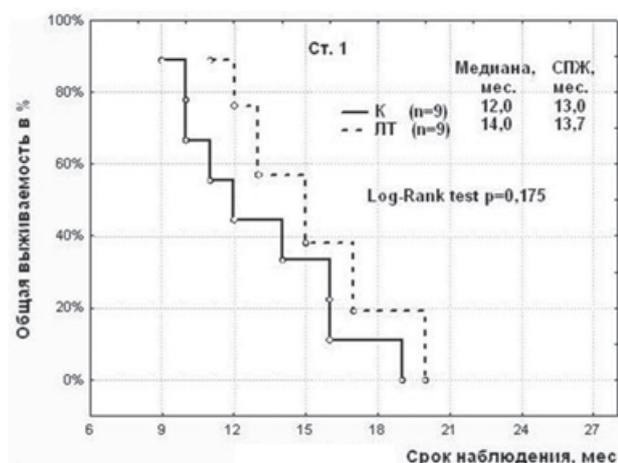


Рис. 1. Общая выживаемость больных по группам при 1 ст. поражения печени

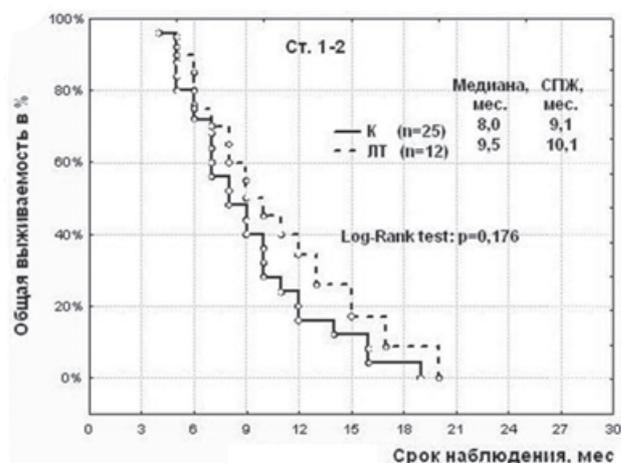


Рис. 2. Общая выживаемость больных по группам при 1–2 ст. поражения печени

достоверно не различались, хотя при 1 ст. имела место определенная тенденция к различию. Возможно отсутствие значимых различий связано с небольшой выборкой и использованием преимущественно невысоких СОД при лучевой терапии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по улучшению результатов 2D-ДЛТ для паллиативного лечения больных с множественными метастазами в печень. Она может быть связано с разработкой режимов фракционирования дозы лучевой терапии, а также использованием радио- и химиомодификаторов, в частности гипертермии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Насыров А.Р., Пирихалава Т.Л., Коровина Я.В.* Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии, 2011, **57**, № 2, С. 192–198.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. *Н.И. Переводчиковой.* – М.: Практическая медицина, 2011, 511 с.
3. *Guha C., Kavanagh B.D.* Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. // *Semin. Radiat. Oncol.* 2011, **21**, No. 4, P. 256–263.
4. *Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., Bagshaw M.A.* Radiation hepatitis. // *Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1965, **93**, P. 200–208.
5. *Lee I.J., Seong J.* Radiosensitizers in hepatocellular carcinoma. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 303–311.
6. *Russell A.H., Clyde C., Wasserman T.H. et al.* Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, **27**, No. 1, P. 117–123.
7. *Topkan E., Onal H.C., Yavuz M.N.* Managing liver metastases with conformal radiation therapy. // *J. Support Oncol.*, 2008, **6**, No. 1, P. 9–13, 15.
8. *Ben-Josef E., Lawrence T.S.* Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2005, **15**, P. 273–278.
9. *Голощанов Р.С., Коков Л.С., Вишневецкий В.А. и соавт.* Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень. // Хирургия, 2003, № 7, С. 66–71.
10. *Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. et al.* Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of Liver metastases. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, **27**, P. 1585–1591.
11. *Martinez-Monge R., Nag S., Nieroda C.A. et al.* Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. // *Cancer*, 1999, **85**, No. 6, P. 1218–1224.
12. *Memon K., Lewandowski R.J., Kulik L. et al.* Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2011, **21**, No. 4, P. 294–302.
13. *Yeo S.-G., Kim D.Y., Kim T.H.* Whole-liver radiotherapy for end-stage colorectal cancer patients with massive liver metastases and advanced hepatic dysfunction. // *Radiat. Oncol.*, 2010, **5**, No. 97 (doi:10.1186/1748-717X-5-97 (<http://www.ro-journal.com/content/5/1/97>))
14. *Тараненко М.И.* Лучевая терапия метастазов в печень. // *Международ. мед. журнал (Украина)*, 2006, № 2, С. 111–114.
15. *Greco C., Catalano G., Di Grazia A., Orecchia R.* Radiotherapy of liver malignancies. From whole liver irradiation to stereotactic hypofractionated radiotherapy. // *Tumori*, 2004, **90**, P. 73–79.
16. *Malik U., Mohiuddin M.* External-beam radiotherapy in the management of liver metastases. // *Semin. Oncol.*, 2002, **29**, No. 2, P. 196–201.
17. *Bengtsson G., Carlsson G., Häfström L., Jönsson P.E.* Natural history of patients with untreated liver metastases. // *Amer. J. Surg.* 1981, **141**, No. 5, P. 586–589.
18. *Курнешев О.К., Осинский С.П., Флоровская Н.Ю. и соавт.* Продолжительность жизни больных с метастазами колоректального рака в печень после неполных курсов химиотерапии или симптоматического лечения. // *Онкология (Киев)*, 2013, **15**, № 4, С. 301–306.
19. *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1). // *Eur. J. Cancer*, 2009, **45**, P. 228–247.
20. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric estimation from incomplete observations. // *J. Amer. Stat. Ass.* 1958, **53**, P. 457–481.

Поступила: 14.05.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

**И.П. Асланиди¹, Д.М. Пурсанова¹, О.В. Мухортова¹, Т.А. Катунина¹,
О.Б. Карякин², В.А. Бирюков²**

**РОЛЬ ПЭТ/КТ С ¹¹C-/¹⁸F-ХОЛИНОМ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**I.P. Aslanidis¹, D.M. Pursanova¹, O.V. Mukhortova¹, T.A. Katunina¹,
O.B. Karyakin², V.A. Biryukov²**

**The Role of ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT in the Detection of Recurrent Prostate
Cancer in Patients with Biochemical Recurrence**

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Методы диагностики рецидива рака предстательной железы (РПЖ)
 - 2.1. Уровень ПСА и его кинетика у пациентов с биохимическим рецидивом
 - 2.2. Трансректальное ультразвуковое исследование
 - 2.3. Остеосцинтиграфия
 - 2.4. Компьютерная томография
 - 2.5. Магнитно-резонансная томография
3. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ)
 - 3.2. ПЭТ/КТ с ¹¹C-ацетатом
 - 3.3. ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином
 - 3.4. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордигидротестостероном (¹⁸F-ФДГТ)
 - 3.5. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтортимидином (¹⁸F-ФЛТ)
 - 3.6. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторметиларабинофуранозилурацилом (ФМАУ)
 - 3.7. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА)
4. ПЭТ/КТ с ¹¹C-/¹⁸F-холином
 - 4.1. ПЭТ/КТ с ¹¹C-/¹⁸F-холином в первичной диагностике РПЖ
 - 4.2. ПЭТ/КТ с ¹¹C-/¹⁸F-холином в стадировании РПЖ
 - 4.3. ПЭТ/КТ с ¹¹C-/¹⁸F-холином в диагностике рецидива РПЖ
 - 4.4. ПЭТ/КТ с ¹¹C-/¹⁸F-холином в диагностике метастазов в кости у больных РПЖ
5. Выводы.

Ключевые слова: рак простаты, ПЭТ/КТ, C-холин, ¹⁸F-холин, ПСА, кинетика ПСА

ABSTRACT

1. Introduction
2. Diagnostic Evaluation of Prostate Cancer Relapse
 - 2.1. PSA Serum Level and PSA Kinetics in Prostate Cancer Patients With Biochemical Relapse
 - 2.2. Transrectal Ultrasonography
 - 2.3. Bone Scintigraphy
 - 2.4. Computer Tomography
 - 2.5. Magnetic-resonance Tomography
3. PET/CT with non-choline radiopharmaceuticals in Prostate Cancer Patients
 - 3.1. ¹⁸F-FDG
 - 3.2. ¹¹C-acetate
 - 3.3. ¹¹C-methionine
 - 3.4. ¹⁸F-fluorodihydrotestosterone (¹⁸F-FDHT)
 - 3.5. ¹⁸F-fluorothymidine (¹⁸F-FLT)
 - 3.6. ¹⁸F-fluoromethylarabino-furanosyluracil (FMAU)
 - 3.7. ⁶⁸Gallium-labelled Prostate-Specific Membrane Antigen (⁶⁸Ga-PSMA)
4. ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT
 - 4.1. ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT in Primary Diagnosis of Prostate Cancer
 - 4.2. ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT in Staging of Prostate Cancer
 - 4.3. ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT in Early Relapse of Prostate Cancer
 - 4.4. ¹¹C-/¹⁸F-Choline PET/CT for Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer Patients
5. Conclusion.

Key words: prostate cancer, PET/CT, C-Choline, ¹⁸F-Choline, PSA, PSA kinetics

1. Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет, и частота его неуклонно растет. В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 — уже 10,7 % [1]. В структуре онкологических заболеваний США и Европы РПЖ занимает второе—третье место, опережая рак легких и колоректальный рак. В развитых странах РПЖ занимает второе место

среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований [2].

РПЖ может протекать как без клинической манифестации, так и иметь агрессивное злокачественное течение [3]. Прогноз заболевания зависит от стадии опухоли (Т), вовлечения регионарных лимфоузлов (N), наличия или отсутствия отдаленных метастазов (M), уровня простатического специфического антигена (ПСА) до лечения и оценки по шкале Глисона [4].

У пациентов с агрессивной формой РПЖ наиболее распространенными методами лечения являются

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва. E-mail: dipoursanidou@gmail.com
² Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, Обнинск

¹ A.N. Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery of RAMS, Russia. E-mail: dipoursanidou@gmail.com
² Medical Radiation Research Center, Obninsk, Russia

радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевая терапия (ЛТ), в том числе брахитерапия, наружная ЛТ и ЛТ с модуляцией интенсивности.

Уровень рецидивов в течение пяти лет после проведения радикального лечения достаточно высок: после РПЭ составляет 20–50 % [5, 6], после ЛТ — 30–40 % [7, 8]. Поэтому чрезвычайно важной проблемой является ранняя диагностика рецидива заболевания, а также точное определение степени распространенности рецидива: наличие локального, регионального или диссеминированного процесса. Перечисленные факторы являются определяющими для выбора лечебной тактики. В частности, важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов у пациентов с повышением ПСА после РПЭ. В случае локального рецидива местная ЛТ эффективна у 48–56 % пациентов, и дальнейшее прогрессирование не ожидается как минимум в течение последующих трех лет [9, 10]. При наличии отдаленных метастазов лучшим выбором является системная терапия.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, пациентам после первичного лечения в процессе наблюдения рутинно следует выполнять пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и измерение уровня ПСА в сыворотке крови [11]. Мониторинг уровня ПСА и его кинетики является наиболее точным и ранним методом диагностики рецидива РПЖ, существенно опережающим все методы диагностической визуализации. При биохимическом рецидиве в диагностический поиск включают методы исследования, направленные на визуализацию и поиск местных и отдаленных метастазов [12]: трансректальное ультразвуковое исследование с проведением последующей биопсии, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию.

На определенных стадиях заболевания каждый из вышеперечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки. Однако в целом в диагностике рецидивного процесса у пациентов с низким уровнем ПСА все вышеперечисленные методы имеют ограниченные возможности [13–17].

В последнее десятилетие в диагностический алгоритм обследования больных с подозрением на рецидив РПЖ включена позитронная γ -эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Метод позволяет одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях. Благодаря этому ПЭТ/КТ стала одним из ведущих методов диагностической визуализации, используемых в клинической онкологии. Важным преимуществом ПЭТ/КТ является одномоментное обследование всего тела, что по-

зволяет диагностировать локо-региональные рецидивы, отдаленные метастазы, а также их сочетания.

У больных РПЖ в ПЭТ-диагностике используется целый ряд радиофармпрепаратов (РФП), отражающих различные стороны метаболизма опухоли: ^{11}C -/ ^{18}F -холин и ^{11}C -ацетат для оценки синтеза жирных кислот, ^{11}C -метионин для изучения метаболизма аминокислот, ^{18}F -ФДГТ для оценки состояния андрогеновых рецепторов, ^{18}F -ФЛТ и ^{18}F -ФМАУ — для оценки уровня пролиферации клетки, высокоспецифичный для РПЖ ^{68}Ga -ПСМА на основе простат-специфического мембранного антигена, ^{18}F -ФДГ для оценки уровня гликолиза опухолевых клеток [18]. В настоящее время у больных РПЖ в клинической практике наиболее широко применяется ПЭТ/КТ с холином, меченым углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Первое исследование с использованием данного РФП у больных РПЖ впервые было опубликовано в 1998 г. [19]. Однако большая часть работ появилась в литературе относительно недавно (с 2006 г.), и интерес к этому РФП продолжает расти.

1. Методы диагностики рецидива рака предстательной железы

1.1. Уровень ПСА и его кинетика у пациентов с биохимическим рецидивом

На сегодняшний день наилучшим способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня ПСА в сыворотке крови [3]. По данным Европейской ассоциации урологов, контроль уровня ПСА позволяет выявить прогрессирование заболевания у 20–30 % пациентов [11].

Простатический специфический антиген, являющийся гликопротеином, относящимся к семейству калликреинподобных протеаз, образуется нормальными или опухолевыми клетками предстательной железы. Большая часть синтезируемого простатой ПСА выделяется со спермой, однако незначительное его количество проникает и в кровоток. В сыворотке крови этот белок присутствует как в свободной, так и в связанной с другими веществами формах, которые в сумме составляют показатель «общий ПСА». Следует отметить, что ПСА является органоспецифичным, а не онкоспецифичным показателем, и, следовательно, его уровень может увеличиваться не только при злокачественных, но и при целом ряде доброкачественных процессов, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатит и др.

У пациентов после РПЭ и ЛТ значения ПСА, являющиеся пороговыми для диагностики биохимического рецидива, разные: после РПЭ — более 0,2 нг/мл и после ЛТ — подъем ПСА на 2 нг/мл выше минимально достигнутого значения маркера [11].

Кроме того, важное значение имеет кинетика ПСА. Наиболее часто используемые показатели — это скорость нарастания ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА (нг/мл/год), и время удвоения ПСА (ВУПСА), выражающее экспоненциальное увеличение ПСА с течением времени [3]. Помимо значения для диагностики рецидива РПЖ, показатели кинетики ПСА имеют прогностическую ценность [20]. По данными ряда авторов [16, 21–24], у пациентов с поздним биохимическим рецидивом (более 24 мес после первичного лечения), низкой скоростью нарастания ПСА (≤ 1 нг/мл в год) и/или длинным ВУПСА (свыше 6 мес) более вероятно наличие местного рецидива, тогда как у пациентов с ранним биохимическим рецидивом (более 24 мес после первичного лечения), высокой скоростью нарастания ПСА (выше 1 нг/мл в год) и/или коротким ВУПСА (менее 6 мес) высоковероятно наличие отдаленных метастазов.

2.2. Трансректальное ультразвуковое исследование

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ложа предстательной железы является общедоступным и распространенным методом, при котором достаточно хорошо визуализируется наиболее частая локализация местного рецидива РПЖ после первичного лечения: область пузырно-уретрального анастомоза, ретровезикальное пространство или предстательная железа. Кроме того, метод позволяет провести биопсию подозрительного участка. До недавнего времени ТРУЗИ в сочетании с прицельной биопсией подозрительных зон считалась достаточно эффективным методом подтверждения местного рецидива [25, 26]. Однако более современные исследования показали высокую вероятность ложноотрицательных результатов, что может быть обусловлено ошибками в процедуре прицеливания [27, 28], и в одной трети случаев возникает необходимость выполнения повторных биопсий под ТРУЗИ-контролем [27, 29].

Многие авторы указывают на корреляцию между уровнем ПСА и частотой выявления местного рецидива опухоли при проведении биопсии под ТРУЗИ-контролем [29–32]. В исследовании, включавшем пациентов после РПЭ без наличия визуализируемых метастазов, частота верификации местного рецидива при ПСА менее 1 нг/мл составила только 25 %, тогда как при более высоких значениях ПСА (> 2 нг/мл) частота верифицированных результатов достигала 53 % [30]. Кроме того, при ПСА более 2 нг/мл вероятность отрицательного результата биопсии под ТРУЗИ-контролем составила 67 %, биопсии под пальцевым контролем — 57 % [30]. Однако другие авторы показали высокий процент ложноотрицательных результатов в диагностике местного рецидива как при

ТРУЗИ, так и при ПРИ: по результатам указанных методов не было выявлено ни одного гистологически верифицированного местного рецидива в группе больных с ПСА $\leq 0,5$ нг/мл [33].

Несмотря на широкое использование биопсии под ТРУЗИ-контролем у больных с подозрением на прогрессирование РПЖ, отрицательный результат указанной процедуры не исключает наличия местного рецидива [34].

2.3. Остеосцинтиграфия

Наиболее широко используемым методом диагностики поражения скелета в клинической онкологии является остеосцинтиграфия (ОС). Хорошо известно, что метод имеет достаточно высокую чувствительность, но сравнительно низкую специфичность в диагностике костных метастазов, что обусловлено сложностью дифференциальной диагностики метастатического поражения костей и обменно-дегенеративных процессов.

У больных РПЖ поражение скелета определяется в 65–75 % случаев, причем у 85–90 % пациентов кости являются единственной локализацией метастатического процесса [35]. Этот факт определяет важность ранней диагностики поражения скелета.

В целом ряде исследований была проанализирована зависимость между частотой выявления метастазов в кости по результатам ОС и уровнем ПСА. Определенного уровня ПСА, при котором бы рекомендовалось проведение ОС у больных с подозрением на рецидив заболевания, пока не установлено. В исследовании Cher et al. 1998 г. получены результаты, указывающие на низкую информативность ОС даже при высоких значениях ПСА: в группе больных после РПЭ при уровне ПСА 40–45 нг/мл частота выявления костных метастазов по данным ОС составила менее 5 %, а у больных с ПСА менее 30–40 нг/мл результаты ОС оказались отрицательными [13].

В другом, более современном, исследовании анализировалась зависимость между положительными результатами ОС и кинетикой ПСА у больных после РПЭ. При ВУПСА менее 6 месяцев положительные результаты ОС были получены у 26 %, а при ВУПСА более 6 мес — у 3 %, причем по данным КТ определялись аналогичные показатели: 24 % и 0 % соответственно [36]. В исследовании Kane et al. положительные результаты ОС выявлены в основном у пациентов с высоким уровнем ПСА (в среднем 61,3 нг/мл) и высокой скоростью нарастания ПСА ($> 0,5$ нг/мл/мес) [14].

Таким образом, у пациентов с низкими значениями ПСА и его медленной кинетикой (ВУПСА более 6 мес) остеосцинтиграфия не обладает достаточной диагностической ценностью [37].

2.4. Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) является высокоинформативным методом диагностики метастазов РПЖ в легкие и печень. Однако в отношении диагностики локо-регионального рецидива заболевания метод имеет определенные ограничения [38]. Это обусловлено, в первую очередь, наличием выраженных постоперационных и постлучевых изменений. Kramer et al. считают, что при КТ можно диагностировать местные рецидивы размером свыше 2 см [39]. В исследовании Kane et al. у больных после РПЭ положительные результаты КТ были получены при среднем значении ПСА 27,4 нг/мл [14].

Оценка состояния лимфатических узлов по данным КТ осуществляется на основании их размера. Общеизвестным пороговым значением является размер более 10 мм. Однако хорошо известно, что метастатическое поражение лимфатических узлов не всегда приводит к увеличению их размеров. Чувствительность и специфичность КТ в диагностике метастазов в лимфоузлы при использовании указанного порогового значения составляет 27–75 % и 66–100 % соответственно [40, 41]. Уменьшение порогового значения до 0,7 см в сочетании с проведением тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) подозрительных лимфоузлов в исследовании Ouellet et al. позволило получить более высокие показатели чувствительности и специфичности КТ: 78 % и 100 % соответственно [42]. Однако сочетанное использование указанных методов диагностики не получило широкого применения в клинической практике [43].

Кроме того, хорошо известны ограничения КТ в отношении диагностики костных метастазов — метод позволяет диагностировать изменения в скелете значительно позже (в среднем через 6 месяцев), чем ОС и МРТ [43].

2.5. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) находит все большее применение в оценке рецидива РПЖ, позволяя выявить не только местный рецидив, но и отдаленные метастазы в лимфатические узлы и кости.

В диагностике костных метастазов МРТ является более чувствительным и специфичным, по сравнению с ОС, методом, т.к. имеет лучшее пространственное и контрастное разрешение, что позволяет диагностировать не визуализируемые при ОС метастазы в костный мозг без вовлечения кортикальных отделов кости [44]. Кроме того, МРТ также может применяться для оценки эффективности лечения костных метастазов, что является несомненным преимуществом метода [45].

Местный рецидив чаще всего возникает в области анастомоза или в ретровезикальном пространстве, однако в 30 % может встречаться другая локализация рецидивного процесса в полости малого таза, в оценке которой МРТ в режиме T_2 взвешенных изображений (T_2 ВИ) превосходит ТРУЗИ. Также при МРТ более точно определяется инвазия капсулы простаты и семенных пузырьков, метастатическое поражение лимфатических узлов [46]. Точность МРТ в отношении оценки тазовых лимфатических узлов на основе их размера схожа с таковой при КТ [47].

При изучении возможностей МРТ с эндоректальной катушкой в выявлении местного рецидива после РПЭ чувствительность составила от 95 % до 100 %, а специфичность — 100 % по результатам двух ранних исследований Sella et al. и Silverman et al. соответственно [46, 48]. Однако позднее Casciani et al. и Cirillo et al. получили более низкие показатели чувствительности (48 % и 61 %) и специфичности (52 % и 82 %) при проведении МРТ с внутривенным контрастированием соответственно [49, 50].

Согласно более поздним исследованиям, новые МР методы, в том числе магнитно-резонансная спектроскопия, динамическая контрастная МРТ и диффузно-взвешенная МРТ могут повысить диагностическую точность метода в выявлении рецидива заболевания после РПЭ [49–52]. Однако литературные данные по практическому применению данных методов единичны, количество пациентов в группах исследований ограничено, а полученные первоначальные результаты противоречивы.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет исследовать метаболизм предстательной железы, предоставляя информацию об относительной концентрации в ней основных метаболитов (цитрата, креатина, холина) [53]. Более эффективным является сочетанное использование МРС и МРТ с эндоректальной катушкой. Данные о метаболической активности тканей в совокупности с выявленными морфологическими изменениями позволяют более точно диагностировать рецидив заболевания как у больных после РПЭ [51], так и после ЛТ, т.к. позволяют дифференцировать фрагменты опухоли от остальной ткани железы и участков некроза [52, 54, 55].

Одним из наиболее перспективных направлений МРТ является метод динамической контрастной МРТ (ДК-МРТ), позволяющий оценить параметры тканевой перфузии. ДК-МРТ обладает несомненными преимуществами перед обычной контрастной МРТ, т.к. при использовании этого метода изучается не только факт накопления контрастного вещества в опухолевом узле, но и динамика этого процесса с определением количественных временных параметров накопления, что дает представление о гистологической структуре образования.

Sciarrà et al. сообщили об использовании ДК-МРТ и МРС для обнаружения местного рецидива у 47 пациентов после РПЭ с подозрением на рецидив по ТРУЗИ [51]. Авторы пришли к выводу, что при сочетании использовании методов диагностические показатели (чувствительность — 87 %, специфичность — 94 %) выше, чем при применении каждого метода в отдельности (84 % и 88 % при МРС, 71 % и 94 % при ДК-МРТ соответственно). Исследование Casciani et al. на группе из 46 пациентов показало, что МРТ в сочетании с ДК-МРТ имеет более высокую чувствительность и специфичность (88 % и 100 %), чем только МРТ (48 % и 52 %), в выявлении местного рецидива после РПЭ [49]. Согласно результатам аналогичного исследования Cirillo et al. ДК-МРТ обладает также значительно более высокой чувствительностью и точностью (84 % и 86 %) по сравнению с МРТ в режиме T₂ ВИ (61 % и 69 % соответственно) [50].

Было проведено несколько сравнительных исследований для определения диагностических возможностей ДК-МРТ и МРТ в режиме T₂ ВИ в выявлении местного рецидива у пациентов после ЛТ с повышением ПСА. В исследовании Heider et al. в группе из 33 пациентов получены следующие показатели чувствительности, позитивного прогностического значения (ППЗ) и негативного прогностического значения (НПЗ) при проведении ДК-МРТ: 72 %, 46 % и 95 % соответственно, тогда как при выполнении рутинной МРТ эти показатели оказались значительно ниже: 38 %, 24 % и 88 % соответственно [56]. Данные исследований Rouviere et al. и Kim et al. на небольших группах пациентов ($n = 22$ и 24 соответственно) также подтверждают более высокие показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности ДК-МРТ по сравнению с МРТ в режиме T₂ ВИ [57, 58].

Диффузно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) позволяет получить изображения биологических тканей *in vivo*, предоставляя информацию о диффузионной способности молекул воды исследуемого объекта [59]. Опухолевые процессы приводят к ограничению диффузии, что может быть выявлено на диффузно-взвешенных изображениях (ДВИ) и измерено при вычислении коэффициента диффузии. Определение усиления сигнала на ДВИ в сочетании с анатомическими изображениями, полученными при обычной МРТ, может улучшить выявление, стадирование и мониторинг при лечении РПЖ [60]. Nakanishi et al. выполнили ДВ-МРТ всего тела 10 пациентам с 52 костными метастазами опухолей различной локализации, в том числе рака молочной железы и РПЖ. Авторы пришли к выводу, что метод МРТ с ДВИ более чувствителен, чем МРТ без ДВИ, однако по чувствительности соизмерим с ОС [61]. В другом ис-

следовании Kim et al. проанализировали результаты исследований 36 пациентов с биохимическим прогрессированием после ЛТ и также подтвердили, что МРТ с ДВИ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью (62 % и 97 %), чем МРТ без ДВИ (25 % и 92 % соответственно), в диагностике рецидива РПЖ [62].

Перспективным направлением является разработка новых лимфотропных контрастных агентов, позволяющих выявлять скрытые метастазы в лимфоузлы. МРТ, усиленная одним из таких препаратов (ферумокстраном-10), предлагает более высокую диагностическую точность, чем МРТ без усиления, и является весьма чувствительным и специфичным методом для обнаружения метастазов в лимфоузлах. Данное контрастное вещество проходит последнюю стадию клинических испытаний [63].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что в настоящее время для диагностики местного рецидива наиболее эффективно применяют биопсию под ТРУЗИ-контролем и МРТ с эндоректальной катушкой, КТ и МРТ используют для оценки вовлечения лимфатических узлов, печени и легких, а для выявления метастазов в кости — ОС и МРТ.

3. ПЭТ/КТ с различными РФП в диагностике РПЖ

3.1. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ)

Одним из проявлений опухолевого процесса является усиление гликолиза в злокачественно трансформированных клетках по сравнению с нормальной тканью [64]. ¹⁸F-ФДГ, являясь биологическим аналогом глюкозы, позволяет оценить метаболизм глюкозы в тканях.

ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ широко применяется в онкологии, и ее роль в диагностике целого ряда злокачественных новообразований неоспорима, однако в диагностике РПЖ данный метод имеет ограниченные возможности [65, 66].

В диагностике РПЖ роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ ограничена, т.к., наравне с раковыми клетками, накопление препарата происходит при ряде доброкачественных процессов [67, 68]. Исследования Liu et al. и Hofer et al. подтвердили ограниченные возможности ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в дифференциальной диагностике гиперплазии предстательной железы, РПЖ и местного рецидива РПЖ [69, 70]. Кроме того, точную оценку состояния предстательной железы и прилежащих тканей затрудняет высокое физиологическое накопление ¹⁸F-ФДГ в мочеточниках и мочевом пузыре, обусловленное экскрецией препарата почками [71].

Chang et al. [72] проанализировали данные 24 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ и отрицательными результатами КТ органов малого таза. Выполнение последующей тазовой лимфаденэктомии позволило верифицировать метастазы в лимфоузлы у 67 % пациентов. Диагностические показатели ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в данной группе больных (чувствительность, специфичность, диагностическая точность, ППЗ и НПЗ) составили 75 %, 100 %, 83,3 %, 100 % и 67,7 % соответственно.

В ретроспективном исследовании Schoder et al. показано, что у ПЭТ-положительных пациентов определялись более высокие уровни ПСА ($9,5 \pm 2,2$ нг/мл), чем у ПЭТ-негативных ($2,1 \pm 3,3$ нг/мл) [73].

Было установлено, что в низкодифференцированных гормонорефрактерных клетках метаболизм глюкозы выше, чем в высокодифференцированных гормоночувствительных клетках [74]. Наличие указанной корреляции между агрессивностью опухоли и уровнем гликолиза позволяет использовать результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для точной оценки эффективности химио- и гормональной терапии [75, 76].

В других исследованиях также обращается внимание на прогностическое значение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с высокой интенсивностью накопления препарата (SUV, standard uptake volume — стандартизированный уровень накопления) более вероятно наличие низкодифференцированного агрессивного процесса, что целесообразно учитывать при выборе лечения и последующего мониторинга [77, 78].

Таким образом, несмотря на ограниченные возможности в диагностике и стадировании РПЖ, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может эффективно использоваться у пациентов с исходно высоким уровнем ПСА, а также для оценки эффективности химио- и гормонотерапии и определения прогноза заболевания.

3.2. ПЭТ/КТ с ^{11}C -ацетатом

В настоящее время доказано, что доминирующим процессом при РПЖ является не гликолиз, а метаболизм жирных кислот [79]. Накопление ^{11}C -ацетата при РПЖ объясняется активной инкорпорацией РФП в синтезируемые липиды злокачественных клеток, тогда как в нормальных клетках ацетат используется для получения энергии в цикле Кребса и ^{11}C быстро выводится в виде CO_2 [80].

В ряде исследований показана возможность применения ^{11}C -ацетата как для диагностики РПЖ, так и выявления его рецидивов после РПЭ и ЛТ [81–84].

В сравнительном исследовании Oyama et al. получен более высокий показатель чувствительности ПЭТ/КТ в диагностике РПЖ и его стадировании при использовании ^{11}C -ацетата, по сравнению с ^{18}F -ФДГ. Однако ^{11}C -ацетат не является специфическим опу-

холевым маркером — может накапливаться в нормальной ткани, а также при гиперплазии предстательной железы [81].

В выявлении рецидива у пациентов после РПЭ или ЛТ чувствительность ПЭТ с ^{11}C -ацетатом достигает до 75 % [82–84]. В исследовании Oyama et al. при использовании ^{11}C -ацетата рецидив РПЖ выявлен у 30 % больных, а при применении ^{18}F -ФДГ — у 9 % больных [82]. В той же работе отмечена корреляция между диагностическими возможностями ПЭТ с ^{11}C -ацетатом и уровнем сывороточного ПСА: 59 % ПЭТ-положительных результатов получено у пациентов с ПСА более 3 нг/мл, тогда как у пациентов с ПСА 3 нг/мл и ниже — количество ПЭТ-положительных результатов составило 4 %.

Главным преимуществом ацетата является сравнительно низкое физиологическое накопление препарата в паренхиме печени, что позволяет также диагностировать метастазы РПЖ в печень [84, 85].

3.3. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином

Накопление ^{11}C -метионина связано с повышенным транспортом аминокислот, а также с синтезом белков в раковых клетках. Существуют единичные исследования по оценке применения ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в визуализации РПЖ. Nunez et al. в сравнительном исследовании сообщили о преимуществе ^{11}C -метионина, по сравнению с ^{18}F -ФДГ, в визуализации метастазов РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом [86]. Согласно Shiiba et al., в диагностике низкодифференцированного первичного РПЖ (показатель Глисона ≥ 8) ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ имеют сравнимые диагностические показатели. Преимуществом ^{11}C -метионина является возможность его использования у больных как с низко-, так и с высокодифференцированными формами рака [87].

3.4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордигидротестостероном (^{18}F -ФДГТ)

^{18}F -ФДГТ является меченым аналогом дигидротестостерона — основного лиганда к андрогеновым рецепторам (АР). Доказано, что синтез ПСА опухолевой тканью продолжается даже у больных с кастрационно-устойчивой формой РПЖ, и АР играет важную роль в росте опухоли. Короткая продолжительность ответа на гормональную терапию второй и третьей линий связана с гиперэкспрессией АР [88]. Chen et al. подтвердили наличие зависимости между гиперэкспрессией АР и устойчивостью к бикалутамиду [89].

Возможность использования ^{18}F -ФДГТ для ПЭТ с была установлена Larson et al. в 2004 г. и поддержана позднее Dehdashti в 2005 г. [90, 91]. В первом исследовании Larson et al. сравнили результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у 7 резистентных

к кастрации больных метастатическим РПЖ. Из 59 метастатических очагов, визуализируемых при стандартных методах диагностической визуализации, 97 % определялись при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, в то время как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГТ было выявлено 78 % очагов [90]. Во втором исследовании чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГТ составила 63 %, а частота выявления метастазов — 86 % [91]. Также получены данные о возможности применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГТ для оценки фармакодинамики новых антиандрогенных препаратов в I фазе клинических исследований [92].

Таким образом, применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГТ возможно для определения роли АР при кастрационно-рефрактерной и прогрессивной метастатической формах РПЖ, а также в оценке эффективности гормонотерапии.

3.5. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтортимидином (^{18}F -ФЛТ)

Изучение уровня клеточной пролиферации имеет важное значение для оценки скорости роста опухоли и используется для объективной оценки эффективности лечения опухоли [93–95].

При РПЖ диагностические возможности ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ исследованы в доклинических и пилотных клинических исследованиях. Kukuk et al. изучили фармакокинетику ^{18}F -ФЛТ, ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -холина в мышинных моделях двух гормонорефрактерных (PC-3, DU145) и двух гормоночувствительных (CWR22, PAC120) ксенотрансплантатов РПЖ [96]. Оба РФП — ^{18}F -ФЛТ и ^{18}F -ФДГ — показали высокое накопление в гормонорефрактерных (PC-3) опухолях. В гормоночувствительной (CWR22) опухоли было выявлено высокое накопление ^{18}F -ФДГ, которое значительно снизилось после проведения антиандрогенной терапии, в то время как накопление ^{18}F -ФЛТ было недостаточным для возможности оценки ответа на проведенное лечение. Однако в другом, более раннем исследовании, показано, что накопление ^{18}F -ФЛТ в CWR22 опухоли значительно снизилось после кастрации или терапии диэтилстилбестролом [97].

В доклиническом исследовании Oyama et al. выявлено значительное снижение накопления ^{18}F -ФЛТ в гормонорефрактерных опухолях, имплантированных в бестимусных мышей после терапии доксетазелом [98]. Интересно, что после проведенного лечения концентрация ПСА в клетках опухоли, а также накопление в них ^{18}F -ФЛТ были минимальны. Авторы пришли к выводу, что ^{18}F -ФЛТ является перспективным РФП для ранней оценки эффективности противоопухолевой терапии доцетакселом у пациентов с гормонорефрактерной формой РПЖ. Тем не менее, направления клинического использования ^{18}F -ФЛТ в настоящее время не определены.

3.6. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторметиларабинофуранозилурацилом (ФМАУ)

ФМАУ является аналогом тимидина, который фосфорилируется тимидинкиназой и включается в молекулу ДНК. Немеченый ФМАУ первоначально представлял интерес в качестве противоопухолевого и противовирусного препарата [99]. Меченный углеродом-11 или фтором-18 ФМАУ может применяться для оценки синтеза ДНК и опухолевой пролиферации.

У больных РПЖ ^{18}F -ФМАУ является почти идеальным РФП, т.к. в отличие от других ПЭТ-радиофармацевтиков практически не накапливается в мочевом пузыре, что обеспечивает более высокую точность оценки состояния органов малого таза [100].

В исследовании Jadvar et al. высказано предположение о наличии взаимосвязи между активностью андрогеновых рецепторов и метаболизмом тимидина. Авторы предложили использовать ПЭТ с ^{18}F -ФМАУ для изучения скорости роста опухоли и для ранней оценки эффективности ХТ у гормонорефрактерных больных РПЖ [101].

3.7. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -простат-специфическим мембранным антигеном (^{68}Ga -ПСМА)

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой трансмембранный белок, который экспрессируется преимущественно эпителиальными клетками простаты. ПСМА обладает ферментной активностью, а также участвует в нейроэндокринной регуляции роста и дифференциации клеток простаты [102]. Доказано, что экспрессия ПСМА возрастает при РПЖ, особенно при слабо-дифференцированных, метастатических и резистентных к гормональной терапии процессах [103, 104]. В тканях вне простаты, например, в тонкой кишке, слюнной железе, слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, проксимальных почечных канальцах и тканях мозга наблюдается низкий уровень экспрессии ПСМА [104]. Кроме того, имеются данные, что ПСМА участвует в ангиогенезе опухолей [104]. Таким образом, этот белок является перспективной мишенью как для терапии РПЖ, так и для диагностики заболевания.

В первом и пока единственном исследовании Afshar-Oromieh et al. [105] изучены биораспределение ^{68}Ga -ПСМА и возможности диагностики рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с данным РФП у 37 больных. Авторами отмечено интенсивное физиологическое накопление препарата в почках и слюнных железах, в то время как в слезных железах, печени, селезенке и кишечнике наблюдалось относительно умеренное накопление. Исследователи провели полуколичественную оценку с расчетом показателя интенсивности на-

копления ^{68}Ga -ПСМА — среднего и максимального $\text{SUV}_{\text{mean}/\text{max}}$ (standard uptake volume — стандартизированный уровень накопления) в некоторых органах и 65 патологических очагах. В результате была продемонстрирована отличное различие контрастности между очагами активной специфической ткани и большинством нормальных тканей уже через 60 мин после введения РФП. В 83,8 % случаев был выявлен, по меньшей мере, один подозрительный на РПЖ или его метастазы очаг с частотой выявления 60 % при ПСА менее 2,2 нг/мл и 100 % при ПСА более 2,2 нг/мл.

Таким образом, по результатам единственного исследования, применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА позволяет выявить специфическую ткань РПЖ с отличной контрастностью даже при низких уровнях ПСА. Первоначальный опыт применения показал, что этот высокоспецифичный РФП является очень перспективным в диагностике рецидива РПЖ и его метастазов даже при низком уровне ПСА.

4. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином

Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран [106]. Увеличение активности ферментов холин-киназы и фосфолипазы в клетках рака простаты приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток. В клинической практике наиболее часто используются холин, меченный углеродом-11 (^{11}C -холин) и холин, меченный фтором-18 (^{18}F -холин). Оба препарата имеют примерно одинаковые диагностические возможности. Физиологическое распределение ^{11}C -/ ^{18}F -холина происходит в слезных, слюнных железах, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках и кишечнике.

По сравнению с ^{11}C -холином, ^{18}F -холин имеет более высокий уровень экскреции с мочой, что в ряде случаев затрудняет точную оценку состояния таза. Однако ^{18}F -холин можно доставлять от удаленного производителя, т.к. фтор-18 обладает более длинным периодом полураспада — 110 мин, тогда как для применения ^{11}C -холина (период полураспада углерода-11 — 20 мин) необходимо наличие циклотронно-радиохимического комплекса в ПЭТ-центре. Следует также отметить, что оба препарата не являются специфичными для РПЖ и накапливаются при других злокачественных новообразованиях: глиомах, менингиомах, лимфомах, раке почки, легкого.

ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином применяется для первичной диагностики, стадирования и выявления рецидива РПЖ, а также для оценки эффективности лечения заболевания.

4.1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином в первичной диагностике РПЖ

Было проведено несколько исследований по оценке возможности применения ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином в первичной диагностике РПЖ с довольно противоречивыми результатами: средние значения чувствительности и специфичности варьируют от 62 % до 91 % [107–116]. Низкая чувствительность метода в диагностике мелких внутрипростатических узлов связана, в первую очередь, с разрешающей способностью ПЭТ/КТ сканнеров (5 мм), а также с наличием парциального объемного эффекта при выявлении образований малых размеров.

По данным исследования Jadvar et al., интенсивность накопления ^{11}C -холина в клетках РПЖ (SUV_{max}) не коррелирует с пролиферативной активностью опухоли (индекс Ki67), ее агрессивностью (оценка по шкале Глисона), уровнем ПСА [107].

В исследовании Farsad et al. 36 пациентам с гистологически верифицированным РПЖ была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином с последующей РПЭ и тазовой лимфодиссекцией. Авторы сравнивали результаты секстантной биопсии с интенсивностью накопления ^{11}C -холина в узлах карциномы, а также в участках доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ), простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и простатита. Патологическое накопление препарата определялось в 108 биоптатах (94 из которых соответствовали карциноме), в других 108 биоптатах этой же группы больных накопление ^{11}C -холина было нормальным (49 из которых оказались ложноотрицательными). В результате, чувствительность, специфичность, диагностическая точность, ППЗ и НПЗ составили 66 %, 81 %, 71 %, 87 % и 55 % соответственно [108].

Scher et al. провели исследование 58 пациентам с подозрением на РПЖ, у 37 (63,8 %) из которых диагноз впоследствии был гистологически верифицирован. Для дифференциальной диагностики РПЖ с доброкачественными процессами авторы использовали метод полуколичественной оценки патологических очагов в предстательной железе с расчетом показателя интенсивности накопления SUV_{max} . Средний SUV_{max} у пациентов с наличием РПЖ составил $4,3 \pm 1,7$ (2,2–9,8), у пациентов без РПЖ — $3,3 \pm 0,9$ (1,4–4,7). У пяти ПЭТ-негативных пациентов с РПЖ SUV_{max} составил от 2,2 до 3,3. Чувствительность ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составила 86,5 % (32/37), специфичность, диагностическая точность, ППЗ и НПЗ — 61,9 %, 77,6 %, 80 % и 72,2 % соответственно [109].

Giovacchini et al. [110] выполнили ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином 19 больным РПЖ с последующей гистологической верификацией. При выборе порогового значения $\text{SUV}_{\text{max}} 2,5$ чувствительность метода составила 72 %, что совпало с результатами исследований

Farsad et al. [108], Scher et al. [109] и Martorana et al. [111]. Авторы также отметили, что главным ограничением ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике РПЖ является наличие сопутствующего простатита, ПИН или ДГПЖ. Исследования Schmid et al., Yoshida et al. и Yamaguchi et al. подтвердили, что накопление ^{11}C -холина как при злокачественных, так и при доброкачественных процессах существенно ограничивает диагностические возможности метода [112–114].

Исследование Souvatzoglou et al., проведенное на 43 больных первичным РПЖ, при сравнении с результатами секстантной биопсии показало, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином зависит от конфигурации опухоли. Сегменты простаты, вовлеченные в опухолевый процесс, были выявлены при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у 79 % пациентов. По результатам статистического анализа форма опухоли являлась единственным фактором, значительно влияющим на возможность выявления первичного РПЖ. Авторы также отмечают, что значения медиан SUV_{max} существенно не отличались при РПЖ (4,9), ДГПЖ (4,5) и простатите (3,9), что снижает точность дифференциальной диагностики указанных заболеваний [115].

Другое исследование на большой группе больных (130 пациентов до хирургического лечения) подтвердило сложности дифференциальной диагностики РПЖ и простатита по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином из-за интенсивного накопления препарата в участках воспаления [116].

Существующие в литературе данные свидетельствуют о низкой чувствительности и диагностической точности метода в выявлении прорастания капсулы предстательной железы и/или опухолевой инвазии соседних органов: стенки мочевого пузыря или прямой кишки [111]. Это может быть обусловлено ограниченными возможностями КТ в детальной визуализации предстательной железы и прилежащих тканей из-за недостаточной контрастности в сочетании с ограниченной разрешающей способностью ПЭТ-сканнера.

Тем не менее, у больных с подозрением на РПЖ, при отрицательных результатах повторных биопсий, ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином может играть определенную роль: выполнение прицельной биопсии с учетом результатов ПЭТ из зон с максимальной метаболической активностью может способствовать более ранней диагностике РПЖ [107, 109].

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином не может быть рекомендована в качестве диагностической процедуры первой линии у мужчин с риском наличия РПЖ из-за ограниченных показателей чувствительности и специфичности метода, но может применяться у больных с отрицательными результатами повторных биопсий для более ранней диагностики РПЖ.

4.2. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином в стадировании РПЖ

Основной причиной высокого уровня рецидивов РПЖ после первичного лечения является неправильно установленная стадия заболевания: недиагностированный экстракапсулярный рост, вовлечение семенных пузырьков, наличие лимфогенных или гематогенных метастазов.

Как уже было указано выше, точная оценка категории Т по классификации TNM у больных РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином некорректна, т.к. метод позволяет определять только опухоли от категории $\text{T}_{2\text{a}}$ (опухоль ограничена простатой и занимает не более 1/2 одной доли железы) и выше, а также из-за невозможности дифференциальной диагностики категорий T_3 и T_4 . Однако в отношении оценки состояния регионарных лимфоузлов и отдаленных метастазов метод имеет высокую информативность.

De Jong et al. диагностировали при ПЭТ с ^{11}C -холином метастатически пораженные тазовые лимфатические узлы размерами от 5 до 30 мм при среднем значении SUV_{max} 4,7 (2,9–9,1). Авторы сообщили о 19 истинно отрицательных результатах у 19 пациентов без метастазов в лимфатические узлы и одном ложноположительном результате, обусловленном накоплением препарата в лимфатическом узле с воспалительными изменениями [117]. В более позднем исследовании эта же группа авторов изучала диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в предоперационной оценке состояния регионарных лимфоузлов у 67 больных РПЖ: чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 80 %, 96 % и 93 % соответственно [118]. В исследовании Kotzerke et al. чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{11}C -холином в диагностике метастазов в региональные лимфоузлы составили 50 % и 90 % соответственно [119]. Schiavina et al. выполнили ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином 57 пациентам групп среднего и высокого риска поражения лимфоузлов перед РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией. Чувствительность в обнаружении метастатически пораженных лимфоузлов составила 60 %, специфичность — 98 % [120]. Poulsen et al. в аналогичном исследовании получили показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином 100 % и 95 % соответственно [121].

Разброс показателей чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином обусловлен неоднородностью исследованных групп пациентов (низкого, среднего и высокого риска наличия метастатического поражения лимфоузлов), а также наличием определенного количества микрометастазов, которые возможно диагностировать только при гистологическом исследовании.

4.3. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином в диагностике рецидива РПЖ

Проведен ряд исследований по изучению диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином у больных РПЖ с биохимическим прогрессированием для выявления местного рецидива, региональных и/или отдаленных метастазов.

Scattoni et al. проспективно оценили диагностическую точность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у пациентов после РПЭ со средним значением ПСА 1,98 нг/мл [122]. В исследование включено 25 пациентов с выявленным поражением лимфоузлов по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином (21), которым в дальнейшем выполнена тазовая (12) или расширенная ретроперитонеальная тазовая лимфодиссекция (13). У 90 % (19/21) ПЭТ-позитивных пациентов были гистологически верифицированы метастазы аденокарциномы простаты в лимфатические узлы. По результатам исследования на основе выявленных очагов чувствительность, специфичность, ППЗ, НПЗ и диагностическая точность составили 64 %, 90 %, 86 %, 72 % и 77 % соответственно. Авторы обращают внимание, что средний максимальный диаметр истинно положительных очагов был больше, чем ложноотрицательных (15,0 против 6,3 мм). Сходные результаты были получены в исследованиях Husarik et al., Schilling et al., Rinnab et al. [123–125].

Несколько исследований были посвящены изучению зависимости между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА у больных после первичного лечения. В одном из ранних исследований Krause et al. 2008 г. общая частота выявления рецидива РПЖ составила 59 % у 63 пациентов со средним уровнем ПСА 5,9 нг/мл. Была продемонстрирована статистически значимая и строгая корреляция между частотой выявления РПЖ на ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнями ПСА: 36 % при ПСА < 1 нг/мл, 43 % при ПСА 1–2 нг/мл, 62 % при ПСА 2–3 нг/мл и 73 % при ПСА \geq 3 нг/мл [126]. Аналогичные результаты были получены позднее Giovacchini и соавт., которые проанализировали большую группу больных РПЖ (358) после РПЭ или ЛТ со средним уровнем ПСА 3,7 нг/мл и получили следующие результаты: при ПСА 0,2–1 нг/мл — позитивный ПЭТ/КТ-скан определялся в 19 % случаев, при ПСА 1–3 нг/мл — в 46 % и при ПСА > 3 нг/мл — в 82 % [127]. Кроме того, было установлено, что помимо уровня и кинетики ПСА факторами, увеличивающими вероятность получения позитивного ПЭТ/КТ-скана с ^{11}C -холином, также являются локально распространенный первичный процесс (pT_{3b} или pT_4), наличие региональных метастазов при первичном стадировании (pN_1) с инвазией семенных пузырьков, предшествующие биохимические рецидивы

и пожилой возраст (> 65 лет). Авторы также отметили, что у пациентов с выявленными при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином метастазами в кости уровень ПСА значительно выше, чем у пациентов с метастазами другой локализации.

Кинетика ПСА (ВУПСА и скорость нарастания ПСА) имеет большое прогностическое значение у пациентов РПЖ после первичного лечения. В 2009 г. Castellucci et al. выявили наличие корреляции между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и кинетическими параметрами ПСА [128]. В исследование было включено 190 пациентов после РПЭ с повышенным ПСА (средний уровень 4,2 нг/мл). Авторы выявили, что значения ВУПСА и скорости нарастания ПСА существенно различались у пациентов с ПЭТ-позитивными и ПЭТ-негативными результатами. Частота выявления прогрессирования заболевания при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составила 20 % у пациентов с ВУПСА > 6 мес, 40 % — с ВУПСА от 4 до \leq 6 мес, 48 % — с ВУПСА от 2 до \leq 4 мес и 60 % у пациентов с ВУПСА \leq 2 мес. Аналогичные результаты были получены и в отношении скорости нарастания ПСА. Авторы пришли к выводу, что перед выполнением ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у пациентов с биохимическим рецидивом всегда следует принимать во внимание кинетические показатели ПСА, т.к. они являются важным фактором, определяющим вероятность получения ПЭТ-позитивного результата. Эти данные были подтверждены в исследовании Giovacchini et al. [129], по результатам которого вероятность получения ПЭТ-позитивного скана с ^{11}C -холином была выше у пациентов с быстрой скоростью нарастания ПСА (> 1 нг/мл/г).

В 2010 г. Giovacchini et al. [130] изучали взаимосвязь между ВУПСА и уровнем обнаружения рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином. Проанализировано 170 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ со средним значением ПСА 3,2 нг/мл и средним ВУПСА 7,0 месяцев. Общий показатель частоты выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составил 44 %. При мультивариантной логистической регрессии обнаружено, что высокий уровень ПСА и короткое ВУПСА являются единственными значимыми прогностическими факторами положительного результата при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином. Более того, результаты данного исследования показали, что значения ВУПСА различаются в зависимости от локализации рецидива: у лиц с более коротким ВУПСА вероятнее наличие отдаленных метастазов, в то время как у пациентов с более длинным ВУПСА — наличие местного рецидива.

В 2011 г. Castellucci et al. оценивали эффективность применения метода у пациентов с низким уровнем ПСА, но быстрой кинетикой, т.е. при нали-

чии раннего биохимического рецидива, при котором клиническая значимость исследования максимальна [131]. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином выполнена 102 пациентам с незначительным повышением уровня ПСА (менее 1,5 нг/мл, среднее значение — $0,86 \pm 0,40$ нг/мл). ПЭТ-позитивный результат получен у 28 % пациентов. При мультивариантном анализе ВУПСА и исходное состояние лимфоузлов были признаны значимыми и независимыми прогностическими факторами. Среднее ВУПСА у ПЭТ-позитивных пациентов составляло $4,34 \pm 2,82$ мес, в то время как у ПЭТ-негативных пациентов оно составило $13,30 \pm 9,75$ мес. Было определено пороговое значение ВУПСА: при ВУПСА менее 7,2 месяца увеличивалась вероятность получения ПЭТ-позитивных результатов. Определены следующие диагностические показатели чувствительности, специфичности, ППЗ и НПЗ: 93 %, 74 %, 60 % и 96 % соответственно. Положительные результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином получены только у 3 % пациентов (2/56) с ВУПСА более 7,2 мес и у 58 % пациентов (27/46) с ВУПСА менее 7,2 мес.

В 2012 г. Vreeuwsma, Rybalov et al. опубликовали два интересных исследования [132, 133]. Vreeuwsma et al. [132] проанализировали результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у 64 пациентов с биохимическим рецидивом. Всем больным была выполнена РПЭ и достигнуто минимальное значение ПСА $<0,1$ нг/мл после операции. Средний период наблюдения составил 50 мес (диапазон 6–124 мес), а средний уровень ПСА — 1,4 нг/мл. Существенных различий в возрасте больных, времени до рецидива, начальном уровне общего ПСА не отмечалось. По сравнению с ПЭТ-негативными пациентами, ПЭТ-позитивные имели более высокие значения скорости нарастания ПСА (10,17 нг/мл/год против 3,09 нг/мл/год) и более короткое ВУПСА (0,53 месяца против 4,83 месяцев). В последующее исследование той же группы авторов [133] включено 185 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или ДЛТ с уровнем ПСА более 3 нг/мл у большинства пациентов (139/185). Положительные результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином получены у 65 % (124) пациентов, из них после РПЭ — у 36 % (22/61) пациентов и после ДЛТ — у 82 % (102/124) пациентов. РОС-анализ для обнаружения рецидива показал значительные различия в уровнях ПСА и скорости его нарастания у ПЭТ-позитивных и ПЭТ-негативных пациентов, в то время как существенной разницы во ВУПСА выявлено не было.

В других исследованиях изучались аналогичные показатели при выполнении ПЭТ/КТ с холином, меченым фтором-18. Schillaci et al. [134] оценивали результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином у 49 пациентов с биохимическим прогрессированием (средний

уровень ПСА — 4,13 нг/мл). Результаты ПЭТ/КТ подтвердили рецидив заболевания и определили его локализацию у 67 % пациентов. Результаты ПЭТ / КТ с ^{18}F -холином были положительными у 84 % пациентов с ВУПСА ≤ 6 мес, у 50 % пациентов с ВУПСА > 6 мес, у 86 % пациентов со скоростью нарастания ПСА > 2 нг/мл/год, и у 36,8 % пациентов со скоростью нарастания ПСА ≤ 2 нг/мл/год.

В исследовании Graute et al. [135] в группе больных после РПЭ со средним уровнем ПСА 4,4 нг/мл, результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином подтвердили рецидив заболевания у 62 % (51/82) пациентов. Средняя скорость нарастания ПСА у ПЭТ-позитивных пациентов составила 6,4 нг/мл/год, у ПЭТ-негативных пациентов — 1,1 нг/мл/год.

Таким образом, результаты исследований показали, что ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином является точным методом диагностики рецидива РПЖ и может быть рекомендована в качестве диагностической процедуры первой линии у пациентов с быстрой кинетикой ПСА.

4.4. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином в диагностике метастазов в кости у больных РПЖ

Поражение скелета присутствует у 65–75 % больных с распространенными стадиями РПЖ и у 85–95 % больных с рецидивом заболевания [136–139].

Ранняя диагностика поражения скелета при РПЖ имеет решающее значение в выборе лечения, а также может предотвратить такие осложнения, как патологические переломы и компрессию спинного мозга, развитие которых отягощает течение заболевания и значительно снижает качество жизни пациента [140].

На сегодняшний день для диагностики метастазов злокачественных опухолей в кости у больных РПЖ наиболее широко применяется ОС. Однако, как указывалось выше, несмотря на высокую чувствительность, метод имеет недостаточно высокую специфичность у геронтологических больных. Кроме того, ОС позволяет диагностировать преимущественно метастатическое поражение компактного вещества кости, тогда как точность метода в диагностике поражения костного мозга ограничена. Это связано с фармакокинетикой используемых для ОС препаратов, которые накапливаются не в клетках опухоли, а в зонах репарации костной ткани, окружающей метастаз. Этот факт обуславливает высокую точность диагностики остеобластических и смешанных метастазов, тогда как остеолитические метастазы диагностируются при ОС значительно хуже [141].

^{11}C -/ ^{18}F -холин, используемые при ПЭТ/КТ, накапливаются непосредственно в опухолевых клетках, что обеспечивает высокую точность диагностики метастазов всех типов (osteoblastических, osteolytic и смешанных), причем не только при по-

ражении кортикальных отделов кости, но и при изолированном поражении костного мозга. Учитывая, что поражение костного мозга в ряде случаев предшествует поражению кортикального слоя кости, ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение скелета на более ранних сроках, чем ОС.

Также хорошо известно, что ранняя оценка эффективности лечения метастазов в кости по результатам ОС достаточно проблематична. Это связано с наличием «феномена вспышки», проявляющегося усилением аккумуляции РФП в метастатических очагах за счет повышения кровотока и обмена гидроксиапатита в ответ на воспаление и последующее замещение метастаза окружающей тканью. В связи с этим, ОС следует выполнять не ранее, чем через 6 мес после начала лечения [141], тогда как ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином хорошо зарекомендовал себя как метод ранней оценки эффективности лечения, в том числе и костных метастазов.

Известно, что у больных РПЖ наличие метастатического поражения костей скелета существенно влияет на прогноз заболевания. У пациентов с локализованным заболеванием или изолированным поражением региональных лимфатических узлов относительная 5-летняя выживаемость составляет 100 %, в то время как при наличии костных метастазов она снижается до 28 % [142]. Средняя продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением костей составляет пять лет. У больных кастрационно-устойчивой формой РПЖ с наличием метастазов в кости выживаемость в течение 1 года снижается до 24 %, и медиана выживаемости составляет всего 8–18 мес [143].

Beheshti et al. [144] сравнивали результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином с изменениями на КТ у 70 больных. В исследование было включено 32 пациента с гистологически верифицированным РПЖ (с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 или уровнем ПСА > 10 нг/мл) и 38 пациентов с подозрением на наличие метастазов после РПЭ. У части пациентов ПЭТ/КТ исследованию предшествовала химио-, гормоно- или лучевая терапия. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в обнаружении костных метастазов РПЖ составили 79 %, 97 % и 84 % соответственно. В целом, накопление ^{18}F -холина было выявлено в 262 очагах, 210 из которых были интерпретированы как злокачественные (207 истинно положительных и три ложноположительных результата), со средним значением SUV_{max} $8,1 \pm 3,9$. При этом 24 % (49/207) метастазов, определяемых при ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, были КТ-негативными, что, по предположению авторов, могло быть обусловлено поражением костного мозга. Также была выявлена значимая корреляция между

интенсивностью накопления ^{18}F -холина (SUV_{max}) и денситометрической плотностью (НУ) метастатических очагов. Накопления ^{18}F -холина не определялись ни в одном из 56 очагов высокой денситометрической плотности (более 825 НУ — остеосклеротические очаги), подозрительных на метастазы при КТ. Авторы обращают внимание, что данные очаги были выявлены у пациентов в процессе гормонотерапии. Таким образом, полученные ПЭТ-негативные результаты подтверждали эффективность проводимого лечения.

Fuccio et al. [145] ретроспективно проанализировали результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином 25 больных РПЖ с биохимическим рецидивом со средним значением ПСА 11,1 нг/мл (медиана 6,3 нг/мл, диапазон 0,2–37,7 нг/мл). В исследование были включены пациенты с наличием сомнительных результатов (единичный подозрительный на метастаз очаг в скелете) ОС, выполненной в течение четырех предшествующих месяцев. Результаты биопсии и 6-месячного наблюдения позволили диагностировать костные метастазы у 22 пациентов, результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в этой группе были положительными у 19 больных. Множественные метастазы определялись у 11 пациентов: у 6/11 пациентов — полиоссальное поражение, у 2/11 — единичный костный метастаз в сочетании с экстраоссальными очагами (местный рецидив у одного и метастазы в лимфатические узлы у другого пациента), у 3/11 — сочетанное полиоссальное и экстраоссальное поражение (в лимфатические узлы у одного, в легкие у другого, бронхоалвеолярный рак у третьего пациента). При этом из 50 ПЭТ-положительных очагов КТ-положительные очаги определялись в 48 % (24/50) случаев.

McCarthy et al. [146] изучили результаты ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином 26 пациентов с кастрационно-устойчивой формой РПЖ. Из 142 подтвержденных костных метастазов данные ПЭТ позволили корректно идентифицировать 136 очагов, и не было получено ни одного ложноположительного результата. Чувствительность, специфичность, ППЗ и НПЗ составили 96 %, 100 %, 100 % и 74 % соответственно.

Fuccio et al. [147] выполнили ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином 123 пациентам с биохимическим рецидивом после РПЭ без наличия костных метастазов по данным ОС. ПЭТ-положительные очаги считались метастатическими в случае гистологической верификации или подтверждения другими методами диагностики (ОС, КТ или МРТ) в течение последующих шести месяцев, а также при нормализации накопления ^{11}C -холина на фоне системной терапии. По результатам ПЭТ/КТ выявлено 30 очагов у 18/123 пациентов (14,6 %). Большинство очагов располагались в седалищной или лобковой костях (13/30), девять — в крестце или поясничном отделе позвоночника, три очага — в ребрах. При этом треть (10/30)

ПЭТ-позитивных очагов были КТ-негативными. Также, по результатам ПЭТ/КТ, у 24 пациентов без поражения скелета выявлено наличие активной специфической ткани другой локализации (у 20 — метастазы в лимфоузлы, у одного — метастаз в легкое, у троих — местный рецидив). Авторы отмечают, что различная точность ОС и ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике костных метастазов, возможно, была обусловлена наличием временного интервала между исследованиями (в среднем 2,5 мес, максимально 4 мес — в некоторых случаях).

Picchio et al. ретроспективно оценили результаты ОС и ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, проведенных в течение 3 мес 78 пациентам с биохимическим рецидивом после радикальной терапии со средним уровнем ПСА 21,1 нг/мл [148]. Сомнительные результаты при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином были получены в 1 % (1/78) случаев, при ОС — в 27 % (21/78). В зависимости от их интерпретации как положительных или отрицательных результатов показатели чувствительности, специфичности, ППЗ, НПЗ и диагностической точности при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином составили 89–89 %, 98–100 %, 96–100 %, 94–96 % и 95–96 % соответственно; при ОС — 100–70 %, 75–100 %, 68–100 %, 100–86 % и 83–90 % соответственно. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и ОС совпали в 71 % (55/78) случаев. Авторы сделали вывод, что ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является более точным методом диагностики костных метастазов РПЖ по сравнению с ОС.

Помимо метастазов в лимфатические узлы и скелет, другие места наиболее частого распространения РПЖ — это печень, легкие и головной мозг. Возможности диагностики ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином метастазов в печень ограничены в связи с высоким физиологическим накоплением препарата в ее паренхиме. Метастазы в печень наиболее точно диагностируются за счет КТ-части ПЭТ/КТ исследования (при условии использования внутривенного контрастирования). Кроме того, как указывалось выше, КТ-часть ПЭТ/КТ исследования наиболее информативна в диагностике мелких (менее 5–7 мм) метастазов в легкие, которые не визуализируются при ПЭТ в связи с ограниченной разрешающей способностью. Наиболее точным методом диагностики метастазов в головной мозг является МРТ, ПЭТ может применяться для оценки эффективности их лечения, однако исследования по данному вопросу в настоящее время не опубликованы.

Следует отметить, что в последние годы одним из перспективных направлений использования ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у больных РПЖ стало применение метода для ранней и точной оценки эффективности лечения рецидива заболевания [149–151].

4. Выводы

Проведенный обзор позволяет сделать следующие выводы о возможностях использования ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином у больных РПЖ.

В первичной диагностике РПЖ роль ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином ограничена. Метод не может рекомендоваться в качестве процедуры скрининга РПЖ у мужчин группы высокого риска из-за ограниченной чувствительности в зависимости от размеров и конфигурации опухоли, а также ограниченной специфичности в дифференциальной диагностике РПЖ с доброкачественными процессами. Тем не менее, ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином может иметь определенную диагностическую ценность у пациентов с отрицательными результатами повторных биопсий, что может способствовать более ранней диагностике РПЖ.

У больных с верифицированным РПЖ метод имеет высокую информативность для определения стадии заболевания — точной оценки категорий N и M по классификации TNM.

У пациентов с биохимическим рецидивом ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином целесообразно выполнять при повышении ПСА более 1,5 нг/мл и быстрой его кинетике: ВУПСА менее 6 мес и/или скорости его нарастания выше 1 нг/мл/год. ПЭТ/КТ с ^{11}C -/ ^{18}F -холином является точным неинвазивным методом диагностики, позволяющим идентифицировать больных с локальным, регионарным и диссеминированным процессами, что является ключевым моментом при выборе лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология, 2011, 3, № 2, С. 6–7.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // Cancer statistics, 2008. CA Cancer J. Clin., 2008, 58, No. 2, P. 71–96.
3. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. // Ann. Oncol., 2005, 16, Suppl. 1, P. 34–36.
4. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. The utility of ^{11}C -Choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. // AJCC Cancer Staging Manual, 2010, 7th ed., New York, Springer-Verlag.
5. Freedland S.J., Presti Jr. J.C., Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. // Urology, 2003, 61, P. 736–41.
6. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. // J. Urol., 2003, 169, P. 517–523.
7. Rinnab L., Mottaghy F.M., Blumstein N.M. et al. Evaluation of [^{11}C]-choline positron-emission/computed tomography

- in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. // *BJU Int.*, 2007, **100**, P. 786–793.
8. *Chism D.B., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al.* A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, P. 380–385.
 9. *Liauw S.L.* Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience. // *Urology*, 2003, **61**, P. 1204–1210.
 10. *Laufer M.* Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. // *Urology*, 2000, **55**, P. 309–315.
 11. *Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al.* Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, Arnhem, 2012.
 12. *National Collaborating Centre for Cancer.* Managing relapse after radical treatment. In *Prostate cancer: diagnosis and treatment.* // NICE Clinical Guidelines, Cardiff, 2008, No. 58, Chap. 5, P. 42–48.
 13. *Cher M.L., Bianco F.J., Lam J.S. et al.* Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. // *J. Urol.*, 1998, **160**, No. 4, P. 1387–1391.
 14. *Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A. et al.* Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. // *Urology*, 2003, **61**, No. 3, P. 607–611.
 15. *Olsson A.Y., Bjartell A., Lilja H., Lundwall A.* Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. // *Int. J. Cancer*, 2005, **113**, No. 2, P. 290–297.
 16. *Partin A.W., Pearson J.D., Landis P.K. et al.* Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. // *Urology*, 1994, **43**, No. 5, P. 649–659.
 17. *Dotan Z.A., Bianco F.J., Jr. et al.* Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. // *JCO*, 2005, **23**, No. 9, P. 1962–1968.
 18. *Ravizzini G., Turkbey B., Kurdziel K., Choyke P.L.* New horizons in prostate cancer imaging. // *Eur. J. Radiol.*, 2009, **70**, P. 212–226.
 19. *Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J.* Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, P. 2031–2041.
 20. *Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al.* Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. // *J. Urol.*, 2008, **179**, No. 6, P. 2181–2185.
 21. *Moul J.W.* Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. // *J. Urol.*, 2000, **163**, P. 1632–1642.
 22. *Hanks G.E., D'Amico A., Epstein B.E., Schultheiss T.E.* Prostate specific antigen doubling time in patients with prostate cancer: a potential useful reflection of tumour doubling time. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, **27**, P. 125–127.
 23. *Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al.* PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. // *Mayo Clin. Proc.*, 2001, **76**, P. 576–581.
 24. *King C.R., Presti J.C., Brooks J.D. et al.* Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, P. 1472–1477.
 25. *Salomon C.G., Flisak M.E., Olson M.C. et al.* Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. // *Radiology*, 1993, **189**, No. 3, P. 713–719.
 26. *Wasserman N.F., Kapoor D.A., Hildebrandt W.C. et al.* Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part II. Transrectal US and biopsy findings in the presence of Residual and early recurrent prostatic cancer. // *Radiology*, 1992, **185**, No. 2, P. 367–372.
 27. *Foster L.S., Jajodia P., Fournier G. et al.* The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. // *J. Urol.*, 1993, **149**, No. 5, P. 1024–1028.
 28. *Critz F.A.* Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. // *J. Urol.*, 1999, **161**, P. 1199–1203.
 29. *Connolly J.A., Shinohara K., Presti J.C. et al.* Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. // *Urology*, 1996, **47**, No. 2, P. 225–231.
 30. *Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M. et al.* Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. // *World J. Urol.*, 2007, **25**, No. 3, P. 309–313.
 31. *Leventis A.K., Shariat S.F., Slawin K.M.* Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. // *Radiology*, 2001, **219**, No. 2, P. 432–439.
 32. *Shekarri B., Upadhyay J., Wood D.P. et al.* Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. // *Urology*, 1999, **54**, No. 6, P. 1044–1048.
 33. *Naya Y., Okihara K., Evans R.B., Babaian R.J.* Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. // *Urology*, 2005, **66**, No. 2, P. 350–355.
 34. *Bott S.R., Ahmed H.U., Hindley R.G. et al.* The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. // *Brit. J. Urol. Int.*, 2010, **106**, P. 1607–1611.
 35. *Beheshti M., Vali R., Waldenberger P. et al.* Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ¹⁸F fluorocholine and ¹⁸F fluoride PET-CT: a comparative study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1766–1774.
 36. *Okotie O.T., Aronson W.J., Wieder J.A. et al.* Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure follow-

- ing radical prostatectomy. // *J. Urol.*, 2004, **171**, No. 6, P. 2260–2264.
37. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. // *Eur. Urol.*, 2012, **61**, P. 8–10.
 38. *Older R.A., Lippert M.C., Gay S.B. et al.* Computed tomography appearance of the prostatic fossa following radical prostatectomy. // *Acad. Radiol.*, 1995, **2**, No. 6, P. 470–474.
 39. *Kramer S., Gorich J., Gottfried H.W. et al.* Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. // *Brit. J. Radiol.*, 1997, **70**, P. 995–999.
 40. *Flanigan R.C., McKay M.T., Olson M. et al.* Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. // *Urology*, 1996, **48**, P. 428–432.
 41. *Seltzer M.A., Barbaric Z., Belldegrin A. et al.* Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. // *J. Urol.*, 1999, **162**, P. 1322–1328.
 42. *Oyen R.H., Van Poppel H.P., Ameye F.E. et al.* Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. // *Radiology*, 1994, **190**, P. 315–322.
 43. *Hricak H., Schoder H., Pucar D. et al.* Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. // *Semin. Oncol.*, 2003, **30**, No. 5, P. 616–634.
 44. *Taoka T., Mayr N.A., Lee H.J. et al.* Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. // *Amer. J. Roentgenol.*, 2001, **176**, No. 6, P. 1525–1530.
 45. *Turner J.W., Hawes D.R., Williams R.D.* Magnetic Resonance imaging for detection of prostate cancer metastatic to bone. // *J. Urol.*, 1993, **149**, No. 6, P. 1482–1484.
 46. *Sella T., Schwartz L.H., Swindle P.W. et al.* Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. // *Radiology*, 2004, **231**, No. 2, P. 379–385.
 47. *Hövels A.M., Heesakkers R.A., Andag E.M. et al.* The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. // *Clin. Radiol.*, 2008, **63**, P. 387–395.
 48. *Silverman J.M., Krebs T.L.* MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. // *Amer. J. Roentgenol.*, 1997, **168**, No. 2, P. 379–385.
 49. *Casciani E., Poletti E., Carmenini E. et al.* Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. // *Amer. J. Roentgenol.*, 2008, **190**, No. 5, P. 1187–1192.
 50. *Cirillo S., Petracchini M., Scotti L. et al.* Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. // *Eur. Radiol.*, 2009, **19**, No. 3, P. 761–769.
 51. *Sciarra A., Panebianco V., Salciccia S. et al.* Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. // *Eur. Urol.*, 2008, **54**, No. 3, P. 589–600.
 52. *Pucar D., Sella T., Schoder H.* The role of imaging in the detection of prostate cancer local recurrence after radiation therapy and surgery. // *Curr. Opin. Urol.*, 2008, **18**, No. 1, P. 87–97.
 53. *Kurhanewicz J., Vigneron D.B., Hricak H. et al.* Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. // *Radiology*, 1996, **200**, No. 2, P. 489–496.
 54. *Coakley F.V., Teh H.S., Qayyum A. et al.* Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. // *Radiology*, 2004, **233**, No. 2, P. 441–448.
 55. *Westphalen A.C., Coakley F.V., Roach M. et al.* Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. // *Radiology*, 2010, **256**, No. 2, P. 485–492.
 56. *Haider M.A., Chung P., Sweet J. et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, No. 2, P. 425–430.
 57. *Rouviere O., Valette O., Grivolat S. et al.* Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor-correlation with biopsy findings. // *Urology*, 2004, **63**, No. 5, P. 922–927.
 58. *Kim C.K., Park B.K., Park W., Kim S.S.* Prostate MR imaging at 3T using a phased-arrayed coil in predicting locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: preliminary experience. // *Tamsel.*, S. 2010, **35**, No. 2, P. 246–252.
 59. *Bammer R.* Basic principles of diffusion-weighted imaging. // *Eur. Radiol.*, 2003, **45**, P. 169–184.
 60. *Kim C.K., Park B.K., Kim B.* Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. // *Amer. J. Roentgenol.*, 2010, **194**, No. 6, P. 1461–1469.
 61. *Nakanishi K., Kobayashi M., Nakaguchi K. et al.* Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. // *Magn. Reson. Med. Sci.*, 2007, **6**, No. 3, P. 147–155.
 62. *Kim C.K., Park B.K., Lee H.M.* Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. // *Kim., C. K.*, 2009, **29**, No. 2, P. 391–397.
 63. *Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2003, **348**, No. 25, P. 2491–2499.
 64. *Gillies R.J., Robey I., Gatenby R.A.* Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, Suppl. 6, P. 24–42.
 65. *Jadvar H., Pinski J., Quinn D. et al.* PET/CT with FDG in metastatic prostate cancer: castrate-sensitive vs. castrate-resistant disease. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, P. 120.

66. *Jadvar H., Desai B., Ji L. et al.* Comparison of Imaging and psabased treatment response criteria in metastatic prostate cancer: a preliminary analysis. // RSNA 97th Scientific Assembly & Ann Meeting, Chicago, IL, 2011.
67. *Effert P.J., Bares R., Handt S. et al.* Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with ¹⁸F-fluorine-labeled deoxyglucose. // *J. Urol.*, 1996, **155**, No.3, P. 994–998.
68. *Jadvar H.* Prostate cancer: PET with ¹⁸F-FDG, ¹⁸F- or ¹¹C-acetate, and ¹⁸F- or ¹¹C-choline. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, No.1, P. 81–89.
69. *Hofer C., Laubenbacher C., Block T. et al.* Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. // *Eur. Urol.*, 1999, **36**, P. 31–35.
70. *Liu I.J., Zafar M.B., Lai Y.H. et al.* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. // *Urology*, 2001, **57**, P. 108–111.
71. *Fanti S., Nanni C., Ambrosini V. et al.* PET in genitourinary tract cancers. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **51**, P. 260–271.
72. *Chang C.H., Wu H.C., Tsai J.J. et al.* Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. // *Urol. Int.*, 2003, **70**, P. 311–315.
73. *Schoder H., Herrmann K., Gonen M. et al.* 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. // *Clin. Cancer Res.*, 2005, **11**, P. 4761–4769.
74. *Effert P., Beniers A.J., Tamimi Y. et al.* Expression of glucose transporter 1 (GLUT-1) in cell lines and clinical specimen from human prostate adenocarcinoma. // *Anticancer Res.*, 2004, **24**, P. 3057.
75. *Oyama N., Akino H., Suzuki Y. et al.* FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. // *Nucl. Med. Commun*, 2001, **22**, P. 963–969.
76. *Jadvar H., Desai B., Quinn D.* Treatment response assessment of metastatic prostate cancer with FDG PET/CT. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, Suppl. 1, P. 431.
77. *Oyama N., Akino H., Suzuki Y. et al.* Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. // *Mol. Imaging Biol.*, 2002, **4**, P. 99–104.
78. *Meirelles G.S., Schoder H., Ravizzini G.C. et al.* Prognostic value of baseline [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and ^{99m}Tc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. // *Clin. Cancer Res.*, 2010, **16**, P. 6093–6099.
79. *Liu Y.* Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2006, **9**, P. 230–234.
80. *Soloviev D., Fini A., Chierichetti F. et al.* PET imaging with ¹¹C-acetate in prostate cancer: a biochemical, radiochemical and clinical perspective. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 942–949.
81. *Oyama N., Akino H., Kanamaru H. et al.* ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 181–186.
82. *Oyama N., Miller T.R., Dehdashti F. et al.* ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. // *J. Nucl. Med.*, 2003, **44**, P. 549–555.
83. *Sandblom G., Sorensen J., Lundin N. et al.* Positron emission tomography with ¹¹C-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate specific antigen relapse after radical prostatectomy. // *Urology*, 2006, **67**, P. 996–1000.
84. *Nanni C., Castellucci P., Farsad M. et al.* ¹¹C/¹⁸F-choline PET or ¹¹C/¹⁸F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 253–263.
85. *Kotzerke J., Volkmer B.G., Glatting G. et al.* Individual comparison of [¹¹C]acetate and of [¹¹C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. // *Nuklearmedizin*, 2003, **42**, bn 1, P. 25–30.
86. *Nunez R., Macapinlac H.A., Yeung H.W. et al.* Combined ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2002, **43**, P. 46–55.
87. *Shiiba M., Ishihara K., Kimura G. et al.* Evaluation of primary prostate cancer using ¹¹C-methionine-PET/CT and ¹⁸F-FDG-PET/CT. // *Ann. Nucl. Med.*, 2012, **26**, No. 2, P. 138–145.
88. *Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K. et al.* Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. // *Cancer Res.*, 2006, **66**, P. 2815–2825.
89. *Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al.* Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. // *Nat. Med.*, 2004, **10**, P. 33–39.
90. *Larson S.M., Morris M., Gunther I. et al.* Tumor localization of 16beta-¹⁸F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus ¹⁸F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2004, **45**, 366–373.
91. *Dehdashti F., Picus J., Michalski J.M. et al.* Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2005, **32**, P. 344–350.
92. *Scher I., Beer T.M., Higano C.S. et al.* Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. // *Lancet*, 2010, **375**, P. 1437–1446.
93. *Mankoff D.A., Shields A.F., Krohn K.A.* PET imaging of cellular proliferation. // *Radiol. Clin. North Amer.*, 2005, **43**, P. 153–167.
94. *Couturier O., Leost F., Campone M. et al.* Is 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]-FLT) the next tracer for routine clinical PET after [¹⁸F]-FDG? // *Bull. Cancer*, 2005, **92**, P. 789–798.
95. *Nimmagadda S., Shields A.F.* The role of DNA synthesis imaging in cancer in the era of targeted therapeutics. // *Cancer Metastasis Rev.*, 2008, **27**, P. 575–587.
96. *Kukuk D., Reischl G., Raguin O. et al.* Assessment of PET tracer uptake in hormone-independent and hormone-dependent xenograft prostate cancer mouse models. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, P. 1654–1663.

97. Oyama N., Ponde D., Dence C. et al. Monitoring of therapy in androgen-dependent prostate tumor model by measuring tumor proliferation. // *J. Nucl. Med.*, 2004, **45**, P. 519–525.
98. Oyama N., Hasegawa Y., Kiyono Y. et al. Early response assessment in prostate carcinoma by ¹⁸F-fluorothymidine following anticancer therapy with docetaxel using preclinical tumor models. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 81–89.
99. Fanucchi M.P., Leyland-Jones R., Young C.W. et al. Phase I trial of 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-1-beta-D-arabinofuranosyl)-5-methyluracil (FMAU). // *Cancer Treat. Rep.*, 1985, **69**, P. 55–59.
100. Shields A.F. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. // *Mol. Imaging Biol.*, 2006, **8**, P. 141–150.
101. Jadvar H., Yap L.I., Park R. et al. [¹⁸F]-2'-fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil (¹⁸FFMAU) in prostate cancer: initial preclinical observations. // *Mol. Imaging*, 2012, **11**, No. 5, P. 426–432.
102. Heston W. Bedeutung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA). // *Urologe Ausgabe A*, 1996, **35**, 5, S. 400–407.
103. Gregorakis A.K., Homes E.H., Murphy G.P. Prostate-specific membrane antigen: current and future utility. // *Sem. Urol. Oncol.*, 1998, **16**, P. 2–12.
104. Silver D.A. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. // *Clin. Cancer Res.*, 1997, **3**, P. 81–85.
105. Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eder M. et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013, **40**, P. 486–495.
106. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. // *J. Nucl. Med.*, 2008, **49**, P. 2031–2041.
107. Jadvar H. Prostate cancer: PET with ¹⁸F-FDG, ¹⁸F- or ¹¹C-acetate, and ¹⁸F- or ¹¹C-choline. // *J. Nucl. Med.*, 2011, **52**, P. 81–89.
108. Farsad M., Schiavina R., Castellucci P. et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of ¹¹C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. // *J. Nucl. Med.*, 2005, **46**, P. 1642–1649.
109. Scher B., Seitz M., Albinger W. et al. Value of ¹¹C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, **34**, P. 45–53.
110. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al. [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1065–1073.
111. Martorana G., Schiavina R., Corti B. et al. ¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. // *J. Urol.*, 2006, **176**, P. 954–960.
112. Schmid D.T., John H., Zweifel R. et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. // *Radiology*, 2005, **235**, P. 623–628.
113. Yoshida S., Nakagomi K., Goto S. et al. ¹¹C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. // *Urol. Int.*, 2005, **74**, P. 214–220.
114. Yamaguchi T., Lee J., Uemura H. et al. Prostate cancer: a comparative study of ¹¹C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2005, **32**, P. 742–748.
115. Souvatzoglou M., Weirich G., Schwarzenboeck S. et al. The sensitivity of [¹¹C]Choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. // *Clin. Cancer Res.*, 2011, **17**, P. 3751–3759.
116. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G. et al. ¹⁸F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. // *Radiology*, 2010, **254**, P. 925–33.
117. de Jong I.J., Pruim J., Elsinga P.H. et al. Visualization of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography. // *Eur. Urol.*, 2002, **42**, P. 18–23.
118. de Jong I.J., Pruim J., Elsinga P.H. et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. // *J. Nucl. Med.*, 2003, **44**, P. 331–335.
119. Kotzerke J., Prang J., Neumaier B. et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. // *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, **27**, P. 1415–1419.
120. Schiavina R., Scattoni V., Castellucci P. et al. ¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. // *Eur. Urol.*, 2008, **54**, P. 392–401.
121. Poulsen M.H., Bouchelouche K., Gerke O. et al. [¹⁸F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. // *BJU Int.*, 2010, **106**, P. 639–643.
122. Scattoni V., Picchio M., Suardi N. et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [¹¹C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. // *Eur. Urol.*, 2007, **52**, P. 423–429.
123. Husarik D.B., Mirabell R., Dubs M. et al. Evaluation of ¹⁸F-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 253–263.
124. Schilling D., Schlemmer H.P., Wagner P.H. et al. Histological verification of ¹¹C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. // *BJU Int.*, 2008, **102**, P. 446–451.
125. Rinnab L., Buchegger F., Simon J. et al. [¹¹C]choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary cura-

- tive therapy for prostate cancer. // *Urol. Int.*, 2008, **81**, P.191–197.
126. *Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al.* The detection rate of [¹¹C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 18–23.
127. *Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al.* Predictive factors of [¹¹C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 301–309.
128. *Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al.* Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, № 9, P. 1394–1400.
129. *Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G. et al.* Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of ¹¹C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Clin. Nucl. Med.*, 2012, **37**, P. 325–331.
130. *Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al.* PSA doubling time for prediction of ¹¹C Choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 1106–1116.
131. *Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al.* Is there a role for ¹¹C-Choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 55–63.
132. *Breeuwsmma A.J., Rybalov M., Leliveld A.M. et al.* Correlation of [¹¹C]choline PET-CT with time to treatment and disease-specific survival in men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **56**, P. 440–446.
133. *Rybalov M., Breeuwsmma A.J., Leliveld A.M. et al.* Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ¹¹C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. // *World J. Urol.*, 2013, **31**, No. 2, P. 319–323.
134. *Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al.* Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced ¹⁸F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 589–596.
135. *Graute V., Jansen N., Ubleis C. et al.* Relationship between PSA kinetics and [¹⁸F]fluoro-choline PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 271–282.
136. *Carroll P.* Rising PSA after a radical treatment. // *Eur. Urol.*, 2001, **40**, Suppl. 2, P. 9–16.
137. *Dong J.T., Rinker-Schaeffer C.W., Ichikawa T. et al.* Prostate cancer — biology of metastasis and its clinical implications. // *World J. Urol.*, 1996, **14**, P. 182–189.
138. *McMurtry C.T., McMurtry J.M.* Metastatic prostate cancer: complications and treatment. // *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 2003, **51**, P. 1136–1142.
139. *Yu K.K., Hawkins R.A.* The prostate: diagnostic evaluation of metastatic disease. // *Radiol. Clin. North Amer.*, 2000, **38**, P. 139–157.
140. *Carlin B.I., Andriole G.L.* The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. // *Cancer*, 2000, **88**, P. 2989–2994.
141. Остеосцинтиграфия в выявлении костных метастазов. // В кн.: «Национальное руководство по радионуклидной диагностике». Под ред. *Лишманова Ю.Б., Чернова В.И.* — Томск: SST, 2010, **2**, С. 256–258.
142. *Whitmore W.F.* Natural history and staging of prostate cancer. // *Urol. Clin North Amer.*, 1984, **11**, P. 205–220.
143. *Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. // *JAMA*, 1999, **281**, P. 1591–1597.
144. *Beheshti M., Vali R., Waldenberger P. et al.* The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. // *Mol. Imaging Biol.*, 2009, **11**, P. 446–454.
145. *Fuccio C., Castellucci P., Schiavina R. et al.* Role of ¹¹C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. // *Ann. Nucl. Med.*, 2010, **24**, P. 485–492.
146. *McCarthy M., Siew T., Campbell A. et al.* ¹⁸F-fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 14–22.
147. *Fuccio C., Castellucci P., Schiavina R. et al.* Role of ¹¹C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 893–896.
148. *Picchio M., Spinapoliche E.G., Fallanca F. et al.* [¹¹C] Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 13–26.
149. *Beheshti M., Vali R., Waldenberger K. et al.* The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. // *Mol. Imaging Biol.*, 2010, **12**, P. 360.
150. *Amanie J., Jans H.S., Wuest M. et al.* Analysis of intraprostatic therapeutic effects in prostate cancer patients using [¹¹C]-choline PET/CT after external-beam radiation therapy. // *Curr. Oncol.*, 2013, **20**, P. 104–110.
151. *Challapalli A., Barwick T., Tomasi G. et al.* the potential of [¹¹C]choline-PET/CT as a novel imaging biomarker for predicting early treatment Response in prostate cancer. // *Nucl. Med. Commun*, 2014, **35**, P. 20–29.

Поступила: 26.06.2014

Принята к публикации: 24.07.2014

А.Р. Иксанова, В.М. Сотников, Г.А. Паньшин

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A.R. Iksanova, V.M. Sotnikov, G.A. Panshin

Hypofractionation in Radiation Therapy of Prostate Cancer

РЕФЕРАТ

Представлен аналитический обзор проблемы фракционирования при лучевой терапии рака предстательной железы в соответствии с современными представлениями о радиобиологических свойствах рака этой локализации. Проведен сравнительный анализ режимов гипофракционирования для пациентов низкого риска прогрессирования. Рассмотрены результаты исследований, совмещающих стандартное фракционирование при облучении всего малого таза и локальное гипофракционное облучение предстательной железы для пациентов высокого риска прогрессирования. Показано увеличение безрецидивной выживаемости при гипофракционировании по сравнению со стандартным фракционированием, при уменьшении выраженности поздних лучевых повреждений кишечника и урогенитальной системы. Представленные результаты показывают высокую эффективность и безопасность гипофракционирования, сравнимую со стандартным фракционированием при сокращении сроков проведения лучевой терапии, однако степень их доказательности пока недостаточна для повсеместного внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, гипофракционирование

ABSTRACT

Here is an analytical review of fractionation radiotherapy for prostate cancer according to the up-to-date concept of radiobiology properties of cancer in this region. Comparative research of several regimens of hypofractionation for patients at low risk of progression was held, as well as, and a research of combining standard fractionation of the whole pelvic radiation with local hypofraction irradiation of the prostate for patients at high risk of progression.

The hypofractionation method shows an increase in disease-free survival as compared with the standard fractionation, and it also shows reduction in late adverse effects for rectum and bladder. These results demonstrate the high efficiency and safety of the hypofractionation in comparison with standard fractionation, while reducing the timing of radiotherapy. However, the degree of their validity is not high enough for the widespread introduction into clinical practice.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, hypofractionation

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в техническом обеспечении лучевой терапии. Современная мегавольтная ускорительная техника с модуляцией интенсивности пучка (IMRT), с возможностью визуализации очага и корректировки положения пациента перед каждым сеансом (IGRT), с применением устройств для фиксации пациента и приспособлений для контроля над дыханием, а также корректная предлучевая подготовка и современные планирующие системы с возможностью планирования до 3–4D, — делают лучевую терапию более прецизионной, эффективной и безопасной. Такие возможности позволяют проводить конформное облучение с возможностью увеличения дозы в очаге на 10–20 % без повреждения окружающих здоровых тканей, что, безусловно, важно не только для излечения, но и для сохранения высокого качества жизни пациентов [1].

В лучевой терапии рака предстательной железы давно разработан и успешно применяется метод стандартного фракционирования, при котором под-

водится доза на очаг 76–78 Гр по 1,8–2 Гр за фракцию. Этот метод имеет высокую эффективность — безрецидивная выживаемость составляет в среднем 75–85 % при приемлемой частоте лучевых повреждений окружающих здоровых тканей [2]. Однако столь длительный курс лечения (7–8 недель) имеет целый ряд серьезных недостатков: неизбежная репопуляция опухоли в процессе лечения, неудобство и экономические потери больных при амбулаторном лечении, экономические потери страховых компаний, увеличение нагрузки на персонал и снижение пропускной способности отделений лучевой терапии [3]. В связи с этим, а также с появлением нового технического обеспечения, в мировом научном сообществе появилось предложение об укрупнении ежедневных фракций и, следовательно, сокращении длительности курса лечения [4]. Это могло бы положительно отразиться на моральном состоянии пациента, а также привело бы к снижению финансовой составляющей и разгрузке отделений лучевой терапии.

Наряду с технологическими достижениями, появились новые представления о радиобиологических свойствах рака предстательной железы, которые также способствовали развитию идеи об изменении фракционирования. Как известно, на клинические результаты лучевой терапии влияют такие параметры, как SF2 (выжившая доля клеток опухоли после фракции 2 Гр), количество клоногенных клеток, доза за фракцию, суммарная доза, длительность курса лечения.

Согласно концепции линейно-квадратичной модели лучевого повреждения, ответ опухоли и нормальных тканей на фракционированное облучение существенно зависит от отношения α/β . Этот параметр указывает на чувствительность ткани к фракционированию. Для быстро реагирующих нормальных тканей (кожа, слизистые) $\alpha/\beta \geq 10$, для поздно реагирующих нормальных тканей (спинной мозг, мышцы) $\alpha/\beta \leq 5$ Гр [5].

Существует предположение о том, что соотношение α/β для рака предстательной железы ниже, чем для нормальных окружающих тканей [6, 7]. Такая разница теоретически делает возможным применение нестандартного, гипофракционного режима с целью увеличения контроля над опухолью без увеличения выраженности лучевых реакций в окружающих нормальных тканях.

Для подтверждения этой гипотезы группой авторов из четырех крупных клиник США был проведен расчет эффективности и безопасности гипофракционных режимов облучения рака предстательной железы (РПЖ) с учетом перечисленных выше параметров [8]. Для этого сравнивались 4 схемы фракционирования: 2,94 Гр \times 22 фр., 3,63 Гр \times 16 фр., 4,3 Гр \times 12 фр., 6,5 Гр \times 6 фр., со стандартным режимом 2 Гр \times 39 фр. Два последних режима относятся к режимам экстремального гипофракционирования. Значение коэффициента α/β для рака предстательной железы изучалось в пределах от 1,5 Гр до 8,5 Гр с интервалом в 1 Гр. Для органов риска (прямая кишка и мочевого пузыря) α/β было принято 5 Гр. Для остальных окружающих тканей 3 Гр. Все сравниваемые режимы эквивалентны между собой при $\alpha/\beta = 2,4$ Гр

(~78 Гр). Значение SF2 в исследовании варьировалось от 0,3 до 0,9. Количество клоногенных клеток в опухоли было условно принято за 5×10^6 .

Полученные результаты привели авторов к нескольким важным выводам.

1) Режим гипофракционирования способен снизить вероятность осложнений в нормальных окружающих тканях без снижения дозы в очаге при условии более низкого значения α/β в опухоли, чем в нормальных тканях.

2) Контроль над опухолью зависит не только от дозы, но и от значения α/β , SF2 и количества клоногенных клеток, т.е. от всех трех параметров. При определенных условиях (SF2 не менее 0,5, число клоногенных клеток равно 5×10^6) с учетом низкого значения коэффициента α/β (~1,5 Гр) гипофракционирование улучшает результаты лечения. Даже при значении $\alpha/\beta \sim 8,5$ Гр, такие режимы фракционирования как 2,94 Гр/фр., 3,63 Гр/фр. и 4,3 Гр/фр., улучшают результаты лечения по сравнению со стандартным фракционированием.

3) Меньшее количество клоногенных клеток в опухоли более характерно для начальных стадий, следовательно, гипофракционирование более выгодно, чем стандартный режим, независимо от значения α/β .

Это исследование является теоретической основой для применения гипофракционирования в клинической практике лучевого лечения рака простаты. Однако, низкое значение α/β для РПЖ (~1,5 Гр) все еще остается предметом для обсуждения [9]. Одним из первых, подтверждающих такое значение α/β , было проспективное нерандомизированное исследование Kupelian et al. [10], в котором применялась схема фракционирования 70 Гр по 2,5 Гр за 28 фракций. Первые результаты были доложены в 2001 г. и обновлялись в дальнейшем. Пятилетняя безрецидивная биохимическая выживаемость по критериям Phoenix составила 94, 83, 72 %, по критериям ASTRO — 95, 85, 68 % для пациентов низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. При этом поздняя токсичность (Gr 3) была низка и составила для реакций кишечника 1,3 %, а для урогенитальных — 0,1 %.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических исследований без учета значения коэффициента α/β

Автор	Количество пациентов	Режим фракционирования	EQ2 (Гр), если		МН, мес	ВББР, %	Выраженность лучевых реакций	
			$\alpha/\beta = 1,5$	$\alpha/\beta = 3$			Кишечник	Уроген.
Yeoh E. et al. [15]	109	64 Гр по 2 Гр/фр.	64 Гр	64 Гр	90	45	Не отмечено значительных различий	
	108	55 Гр по 2,75 Гр/фр.	66,8 Гр	63 Гр		33		
Lukka H. et al. [16]	470	66 Гр по 2 Гр/фр.	66 Гр	66 Гр	60	53	Ранние реакции незначительны > при гипофр. (11,4 vs 7)	
	466	52,5 Гр по 2,625 Гр/фр.	61,9 Гр	59 Гр		60	Поздние реакции без значительных различий (3,2 %)	

Примечание: МН — медиана наблюдения, ВББР — выживаемость без биохимического рецидива

Для изучения эффективности гипофракционирования проведено еще несколько клинических исследований, результаты которых, однако, противоречивы (см. табл. 1). А анализ результатов, описанный ниже, вызвал волну дебатов в зарубежной литературе [11–14].

Например, в канадском исследовании Yeoh E. et al. [15], сравнивались пациенты с стадией T₁₋₂. У большей части пациентов проводилась 2D лучевая терапия. Различие в выживаемости, свободной от биохимического рецидива, за период наблюдения 7,5 лет составило (по Phoenix) 53 % в группе гипофракционирования и 34 % в группе стандартного фракционирования (64 Гр по 2 Гр/фр.), тогда как по критериям ASTRO различий не было (44 % для обеих групп). Не получено различий и в общей выживаемости: 69 и 71 % соответственно. Также не получено достоверного различия в выраженности поздних лучевых реакций, хотя ранние лучевые реакции в прямой кишке были более выраженными при гипофракционировании.

В австралийском исследовании Lukka H. et al. [16], в котором сравнивались схемы 66 Гр по 2 Гр/фр. и 52,5 Гр по 2,625 Гр/фр., пятилетняя общая выживаемость не различалась, а частота рецидивов была достоверно выше в группе гипофракционирования (60 % по сравнению с 53 %). Ранние лучевые реакции III степени как для прямой кишки, так и для мочевого пузыря, развивались чаще в группе гипофракционирования. Различий в поздних лучевых реакциях не было. Авторы предположили, что увеличение количества рецидивов в группе гипофракционирования связано с различием в эквивалентных дозах (~62 Гр при $\alpha/\beta = 1,5$ по сравнению с 66 Гр).

Важно отметить, что эти исследования задумывались для сравнения двух режимов фракционирования без учета отношения α/β . Конечной точкой исследования Yeoh E. была свободная от рецидивов выживаемость, а в исследовании Lukka H. — сравнение токсичности. Важно и то, что в канадском исследовании дозы не были эквивалентны, а также различались

подходы к планированию облучения у разных пациентов в одной и той же группе.

Следующая группа исследований (см. табл. 2), где сравниваются гипофракционирование и стандартное фракционирование, проведена с использованием современной техники с использованием IMRT и подведением более высоких доз. Эти исследования были проведены при допущении, что для рака простаты $\alpha/\beta = 1,5$, чтобы подтвердить или опровергнуть следующие предположения:

1) если дозы эквивалентны в обеих группах, то выживаемость, свободная от биохимического рецидива, будет одинакова, а выраженность поздних реакций в группе гипофракционирования будет меньше;

2) если доза при гипофракционировании окажется больше, то частота рецидивов будет меньше, а поздние реакции будут одинаковы для обеих групп.

В исследовании, проведенном Arcangeli G. et al. [17–19], сравнивались группы 80 Гр по 2 Гр/фр. и 62 Гр по 3,1 Гр за фракцию. Участвовали пациенты с промежуточным и высоким риском. Все пациенты получали гормональную терапию. Результаты, полученные при длительности наблюдения 36 месяцев, говорили о некотором улучшении безрецидивной выживаемости для экспериментальной группы, в том числе и для пациентов с высоким риском прогрессирования; различий в общей и болезнь-специфичной выживаемости не было, отсутствовали различия и в поздней токсичности. Однако за период наблюдения 60 месяцев различие в безрецидивной выживаемости стало менее выраженным, с сохранением одинаковых показателей токсичности. Авторы объясняют полученные результаты возможной модификацией механизмов радиационного повреждения и восстановления при проведении сопутствующей гормональной терапии.

Pollack A. et al. [20, 21] сравнивали режимы 76 Гр по 2 Гр/фр. vs 70,2 Гр по 2,7 Гр/фр., спланировав это исследование так, чтобы прогнозируемая токсичность оказалась одинаковой, а контроль над опухолью в группе гипофракционирования был предпо-

Таблица 2

Сравнительный анализ рандомизированных клинических исследований с учетом $\alpha/\beta = 1.5$

Автор	Количество пациентов	Режим фракционирования	EQ2, Гр, если:		МН, мес	ВББР, %	Поздняя токсичность \geq Gr2 (RTOG), %	
			$\alpha/\beta = 1,5$	$\alpha/\beta = 3$			Кишечник	Уроген.
Arcangeli G. et al. [17]	83	80 Гр по 2 Гр/фр.	80	80	36	82	16	11
	85	62 Гр по 3,1 Гр/фр.	81	75		88	17	14
Pollack A. et al. [20]	150	76 Гр по 2 Гр/фр.	76	76	60	*14,8	5	8,3
	150	70,2 Гр по 2,7 Гр/фр.	84,2	80		*19,0	6,8	18,3
Kuban D. et al. [22]	102	75,6 Гр по 1,8 Гр/фр.	75	75	60	92	6	19
	102	72 Гр по 2,4 Гр/фр.	80	77,4		96		

Примечание: * частота рецидивов

ложительно выше. В результате не было получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости через 5 лет наблюдения. Но наблюдаемые ранние реакции в прямой кишке были выше в группе гипофракционирования, а ранние урогенитальные реакции более выраженными со 2-й по 4-ю недели гипофракционного курса. Авторы объяснили полученные результаты использованием модифицированной шкалы токсичности RTOG, включением в зону облучения лимфоузлов у пациентов высокого риска, коротким сроком проведения гипофракционного курса, а, главное, тем, что первоначальное представление об эквивалентности групп не было корректным.

В 2010 г. Kuban D. et al. [22, 23] представили результаты 4,7-летнего периода наблюдения за двумя группами — 75,6 Гр по 1,8 Гр/фр. vs 72 Гр по 2,4 Гр/фр. Как и в предыдущих исследованиях, не было выявлено различий в общей и безрецидивной выживаемости, развитии отдаленных метастазов. Не было также и значительного различия в токсичности, однако отмечена тенденция к более выраженным реакциям в прямой кишке в группе гипофракционирования. Таким образом, сделан вывод о том, что режим гипофракционирования не имеет преимуществ перед стандартным высокодозным за исключением сроков лечения.

Zaorsky N. et al. [3] предложили следующие выводы из исследований, представленных выше:

- 1) несмотря на отсутствие различий в результатах трех последних исследований, которые изначально были сформированы, предполагая превосходство гипофракционирования, нельзя считать эти два режима эквивалентными;
- 2) во всех доз-эскалированных исследованиях, увеличение дозы чаще всего связано с увеличением безрецидивной выживаемости, результаты гипофракционирования противоречат этому;
- 3) хотя в этих исследованиях использовались новые методы облучения, это не привело к тенденции снижения токсичности;

Таблица 3

Дизайн продолжающихся рандомизированных исследований по изучению гипофракционирования

Автор	Количество пациентов	Режим фракционирования	EQ2, Гр, если		МН, мес.	ВВБР, %	Поздняя токсичность Gr2 (RTOG)	
			$\alpha/\beta = 1,5$	$\alpha/\beta = 10$			Пр. к.	Мочевой пузырь
RTOG 0415 [24]	1067	73,8 Гр по 1,8 Гр/фр.	69,6	72,3			Продолжается	
		70 Гр по 2,5 Гр/фр.	79,5	72,9				
PROFIT [25]	1204	78 Гр по 2 Гр/фр.	$\alpha/\beta = 1,5$ 78	$\alpha/\beta = 3$ 78			Продолжается	
		60 Гр по 3 Гр/фр.	77	72,3				
СННiP [26]	3216	74 Гр по 2 Гр/фр.	$\alpha/\beta = 1,5$ 74	$\alpha/\beta = 2,5$ 74	24	—	<5 %	<3 %
		57 Гр по 3 Гр/фр.	73	69,5				
		60 Гр по 3 Гр/фр.	77	73,2				

4) прошло недостаточно времени, чтобы дать полную оценку этому методу.

Для более полного понимания преимуществ и недостатков гипофракционирования были запущены еще несколько крупных рандомизированных исследований, включающих в себя более 5 тыс. пациентов низкого и промежуточного риска (см. табл. 3).

В исследовании RTOG 0415 [24] включены пациенты с низким риском прогрессирования. Изучаются две группы: 73,8 Гр по 1,8 Гр/фр. vs 70 Гр по 2,5 Гр/фр. Из исследования были исключены пациенты, получавшие гормональную терапию. Группы были сформированы таким образом, что при $\alpha/\beta = 10$ они эквивалентны, при $\alpha/\beta = 1,5$ биологическая эквивалентная доза в группе гипофракционирования выше на 15 %. Первичной конечной точкой этого исследования является безрецидивная выживаемость. Набор пациентов закончен в декабре 2009 г.

В исследовании PROFIT [25] пациенты с промежуточным риском прогрессирования рандомизированы в группы 78 Гр по 2 Гр/фр vs 60 Гр по 3 Гр/фр. Получавшие гормональную терапию более 3 мес, из исследования исключены. Конечным результатом этого исследования также является оценка безрецидивной выживаемости.

В исследовании СННiP [26], проведенном в Англии, пациенты промежуточного риска прогрессирования были рандомизированы на три группы: 74 Гр по 2 Гр/фр., 57 Гр по 3 Гр/фр. и 60 Гр по 3 Гр/фр. Исследование сформировано таким образом, чтобы суммарные дозы первой и второй группы были эквиваленты при $\alpha/\beta = 1,5$, а первой и третьей — при $\alpha/\beta = 2,5$. Dearnaley D. et al. доложили первые результаты в 2011 г. Ранняя токсичность, оцененная по шкале RTOG, была одинакова во всех группах. Однако в группах гипофракционирования реакции в кишечнике возникали раньше, на 4–5 неделе, по сравнению со стандартной группой (обычно на 7–8 неделе). Поздние осложнения через два года были схожи во всех группах.

Помимо среднего гипофракционирования, в настоящее время исследуется и так называемое «экстремальное» гипофракционирование, или стереотаксическая лучевая терапия (SBRT — stereotactic body radiation therapy). Разработка такого вида фракционирования является следствием успеха при использовании средних фракций. В настоящее время используется от 5 до 7 фракций с разовой дозой от 6 до 10,5 Гр. Однако возможность применения и правильная оценка результатов SBRT требуют значительно большего внимания, чем для среднего гипофракционирования. [27]. Во-первых, хотя результаты среднего гипофракционирования обнадеживают, еще нет точных данных, подтверждающих его долговременную эффективность и безопасность. Во-вторых, применение больших фракций, рассчитанных с помощью линейно-квадратичной модели, может быть неверно из-за несовершенства самой LQ-модели. Пока не совсем ясно, в каком диапазоне разовых доз она применима. Валидность ее в диапазоне 0–20 Гр подтверждена экспериментально и поддерживается рядом авторов [28], другие авторы столь же убедительно доказывают, что она применима только при разовых дозах до 10 Гр [29]. Механизмы радиационного повреждения при укрупненных фракциях могут оказаться иными и привести к изменению представлений о данной модели фракционирования. Более того, потенциальный контроль над опухолью может снижаться из-за укорочения курса лечения, как следствие снижения эффекта реоксигенации и перераспределения опухолевых клеток по фазам клеточного цикла. Помимо всего прочего, необходим постоянный строгий контроль точности и воспроизводимости облучения, что-

бы минимизировать системные и случайные ошибки, поскольку они могут привести к необратимым последствиям. В настоящее время проведено несколько исследований, целью которых являлось изучение безопасности и эффективности «экстремального» гипофракционирования (см. табл. 4).

Как видно из таблицы, эффективность SBRT высока, а токсичность приемлема. Однако следует сказать, что во всех этих исследованиях принимали участие пациенты с низким и промежуточным риском, что само по себе является предиктором хороших результатов. В дизайн исследований не входило сравнение со стандартным режимом, а общее количество пациентов слишком мало, чтобы с уверенностью говорить о возможности широкого внедрения в практику этого метода.

Привлекает к себе внимание исследование Voike T. et al., в котором исследуются беспрецедентно большие дозы (эквивалентно 136 Гр, 148 Гр и 166 Гр при $\alpha/\beta = 1,5$), (при условии, что LQ-модель еще применима при таких дозах). Основной его целью было определить ограничения в применении SBRT. И, как видно, не было получено высокой токсичности при отличной безрецидивной выживаемости.

Если попытаться говорить об оптимальной дозе и количестве фракций, то, основываясь на представлении о том, что при $\alpha/\beta = 1,5$, доза 35 Гр, эквивалентная 85 Гр, соответствует критериям эффективности и безопасности. Такая доза обеспечивает контроль над опухолью более 95 % у пациентов низкого и промежуточного риска. При применении более высокой дозы (уже при дозе 36,25 Гр) выше риск осложнений, как видно из табл. 4. И, следовательно, стоит ограничить-

Таблица 4

Сравнительный анализ исследований с применением «экстремального» гипофракционирования

Автор	Количество пациентов	Режим фракционирования	EQ2, Гр, если $\alpha/\beta = 1,5$	МН, мес.	ВББР, %	Поздняя токсичность \geq Gr2, % (RTOG)	
						Пр. к.	Мочевой пузырь
SHARP [30]	60	33,5 Гр по 6,7 Гр/фр.	78	60	93	7,5	15
King C. et al. [31]	67	36,25 Гр по 7,25 Гр/фр.	90,6	32	94	12,7	8
Friedland et al. [32]	112	35 Гр по 7 Гр/фр.	85	24	>95	<10	<10
Loblaw et al. [33]	84	35 Гр по 7 Гр/фр.	85	55	98	8	6
Katz et al. [34]	50	35 Гр по 7 Гр/5фр	85	30	>95	<10	<10
	254	36,25 Гр по 7,25 Гр/фр.	90,6	17			
Chen et al. [35]	100	36,25 Гр по 7,25 Гр/фр.	90,6	28	99	1	31
McBride et al. [36]	45	37,5 Гр по 7,5 Гр/фр.	96	44,5	98	12	17
Boike et al. [37]	45	45 Гр по 9 Гр/фр.	136	30	100	7	13
		47,5 Гр по 9,5 Гр/фр.	148	18		7	20
		50 Гр по 10 Гр/фр.	166	12		7	7
RTOG 0938 [38]	174	36,25 Гр по 7,25 Гр/фр.	90,6	Продолжается			
		51,6 Гр по 4,3 Гр/фр.	86				
ISRCTN 45905321[39]	592	78 Гр по 2 Гр/фр.	78	Продолжается			
		42,7 Гр по 6,1 Гр/фр.	92,8				

ся дозой в 35 Гр. С другой стороны, гипофракционирование с большими фракциями способно вызвать более сильные реакции на слизистых. Так, King C. et al. [31] констатировали увеличение числа поздних осложнений средней степени у первых 21 пациентов, лечившихся ежедневно. Поэтому у остальных схема фракционирования была изменена на облучение через день. У этих пациентов осложнения умеренной степени не возникали. Исходя из этого, возможно, что при увеличении эквивалентной дозы следует несколько удлинить курс лечения без влияния на его исходы [27].

В проблему выраженности лучевых реакций, возможно, внесет ясность еще продолжающееся исследование RTOG 0938, первичным результатом которого является оценка качества жизни пациентов через год после окончания лечения, а определение безрецидивной выживаемости, токсичности и уровня генетических маркеров, связанных с реакциями нормальных тканей, — вторичным результатом. Шведское исследование ISRCTN 45905321, начатое в 2005 г., является единственным, включающим в себя две группы пациентов — стандартного фракционирования и гипофракционирования. Первичный результат — пятилетняя безрецидивная выживаемость. Предполагается её увеличение на 10 %. Окончание планируется в 2015 г.

Безусловно, помимо вопросов о размере фракций, их количестве и режиме подведения, важны и вопросы объема облучения, которые также вызывают широкую дискуссию в литературе. При проведении дистанционной лучевой терапии роль облучения малого таза с включением региональных путей лим-

фооттока до конца еще не определена [40], так же как и не определена оптимальная суммарная доза. По последним данным, при использовании IMRT эффективная профилактическая доза составляет 54–60 Гр, но при подведении её при помощи 3D конформной лучевой терапии (3D-CRT) рекомендуется доза в 46–50 Гр [40]. В настоящее время начато большое рандомизированное исследование RTOG 0924, включающее 2500 пациентов промежуточного и высокого риска с целью определить влияние WPRT (whole pelvic radiation therapy) на общую выживаемость. Буст на предстательную железу подводится при помощи SBRT, брахитерапии и IMRT.

Интересно, что в одном из первых исследований по изучению гипофракционирования Pollack A. et al. [21] проводили WPRT с помощью IMRT. В контрольной группе суммарная доза составляет 56 Гр за 38 фракций, в экспериментальной — 50 Гр за 26 фракций. Степень выраженности лучевых реакций и влияние на безрецидивную выживаемость представлены в табл. 2. Отсутствие различий в выживаемости, возможно, связано с недостаточной продолжительностью наблюдения.

Кроме того, облучение всего малого таза технически сложно совмещать с облучением предстательной железы в связи с тем, что эти две мишени имеют разную степень подвижности, и позиционирование по каждой из них требует дополнительных затрат времени. А если говорить об SBRT, то здесь смешение мишени из-за длительности сеанса приобретает дополнительное влияние на риск чрезмерного повреждения окружающих тканей [41]. Тем не менее, за последние годы проведено несколько исследова-

Таблица 5

Обзор исследований с проведением SIB–IMRT

Автор	Способ подведения	Количество пациентов	МН, мес	D на пр. ж. (d), Гр	D на таз (d), Гр	Шкала токсичности	Токсичность, Gr ≥ 3	
							Кишечник	Мочевой пузырь
Hong et al., 2006 [42]	TomoTherapy	8	Короткий, нет данных	70 (2,5)	56 (2)	Modified RTOG NCI-CTC v. 3.0 (skin)	Нет	Нет
McCammon et al., 2009 [43]	SIB–IMRT	30	24	78 (2,5)	50,4 (1,8)	CTCAE	Поздние Gr 3 у 1 пациента (3 %)	Нет
Lim et al., 2008 [44]	SIB–IMRT	66	18	67,5 (2,7)	45 (1,8)	CTCAE	Ранние: нет	7,6 %
Di Muzio et al., 2009 [45]	TomoTherapy	60	12	74,2 (2,65)	51,8 (1,85)	RTOG	нет	3 % (не указана группа)
Pervez et al., 2010 [46]	TomoTherapy	60	3	68 (2,72)	45 (1,8)	RTOG	Острые: нет	Нет
Adkison et al., 2012 [47]	SIB–IMRT	53	25	70 (2,5)	56 (2)	RTOG/CTCAE	Острые: нет Поздние: нет	Нет
Quon et al., 2011, 2012 [48]	3D–CRT–IMRT or SIB–IMRT	97	39	67,5 (2,7)	45 (1,8)	CTCAE для ранних реакций RTOG для поздних реакций	Острые: нет Поздние: нет	4,3 % 6 % Gr3–4
Fonteyne et al., 2009 [49]	SIB–IMRT	31	6	80 (3,2)	45 (1,8)	RTOG/CTCAE/ LENT-SOMA	Острые: нет	6 %

Примечание: * — у пациента ранее определялся язвенный колит

ний, совмещающие WPRT 1,8–2 Гр/фр. с дополнительным подведением 0,5–1,4 Гр на предстательную железу. Целью их является определение безопасности такого метода, получившего название SIB–IMRT (simultaneous integrated boost — intensity modulated radiation therapy). Суть его заключается в одновременном подведении к разным объемам тканей разных доз за одну фракцию. Обзор таких исследований (ретроспективных и проспективных) представлен в табл. 5.

Как видно из таблицы, применение такой методики достаточно безопасно. Однако длительность наблюдения слишком мала, чтобы можно было сделать окончательные выводы. И, как говорилось выше, эта методика не решает проблемы со смещением мишени во время сеанса. В этом плане интерес представляет технология VMAT, позволяющая значительно сократить время облучения, и, следовательно, снизить риск повреждения здоровых тканей [41]. Это может стать темой для дальнейших научных исследований.

В России также имеется опыт использования средних фракций при раке простаты. Е.В. Хмелевским и соавт. [50] изучена новая методика лучевой терапии у пациентов высокого риска прогрессирования. Двум группам пациентов после фотонного облучения всего объема малого таза (44 Гр по 2 Гр/фр.), в основной группе (42 чел.) локально, ежедневно, протонным пучком 220–230 МэВ (22,4 Гр по 2,8 Гр/фр.) подводилась доза, эквивалентная 72,4 Гр на предстательную железу, а в контрольной группе (60 чел.) аналогичная доза подводилась стандартно фотонным пучком при аналогичной методике центрации. Все больные до лучевой терапии в течение 3–6 месяцев получали гормонотерапию. Медиана наблюдения составила 28,3 мес. Частота острых ректитов II степени достоверно (35 % и 61 %, $p < 0,02$) была меньше в основной группе, отличий по частоте острых циститов не отмечено. Лучевых повреждений III и IV степени выраженности не зарегистрировано. Двухлетняя актуаральная безрецидивная выживаемость составила 80,8 % после протонно-фотонной терапии и 82,3 % — в контрольной группе, а общая — 100 и 87,9 %. Тем самым принципиально показана возможность применения гипофракционирования, в том числе и протонными пучками, при локальном облучении рака предстательной железы.

В последнее время появились первые публикации о возможности облучения всего объема малого таза с использованием умеренного гипофракционирования. Проведено предварительное исследование Koukourakis M. et al. [51], давшее обнадеживающие результаты. Семи пациентам с высоким риском прогрессирования ежедневно подводили 2,4 Гр на тазовые лимфоузлы, всего 14 фракций и 3,4 Гр на предстательную железу, всего 15 фракций. Суммарная

доза составила 51 Гр (эквивалентно 71,4 Гр). Использовалась 4х-польная методика — 2 переднезадних поля на таз (2,4 Гр) и 2 боковых поля бустом на предстательную железу и семенные пузырьки (дополнительно 0,7 Гр). Авторы доложили об отсутствии урогенитальных и средней выраженности кишечных реакций. Но следует сказать о том, что дополнительно ежедневно вводился амифостин (1000 мг) в качестве радиопротектора.

Таким образом, режим гипофракционирования (среднего и экстремального) и возможность сочетания его с облучением всего малого таза все еще исследуется, и применение его вне рамок клинических испытаний пока не рекомендуется. Необходимо дальнейшее накопление и анализ сведений об отдаленных последствиях, которые в скором времени будут получены из вышеупомянутых рандомизированных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lichter A.S., Sandler H.M., Robertson J.M. et al.* Clinical experience with three-dimensional treatment planning. // *Sem. Rad. Oncol.*, 1992, **2**, No. 4, P. 257–266.
2. *Hanks G.E., Hanlon A.L., Schultheiss T.E. et al.* Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, **41**, No. 3, P. 501–510.
3. *Zaorsky N., Ohri N., Showalter T. et al.* Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. // *Cancer Treatment Reviews*, 2013, **39**, No. 7, P. 728–736.
4. *Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J.* What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **56**, No. 4, P. 1093–1104.
5. *Bentsen S.M., Bumann M.* The linear-quadratic model in clinical practice. // In *Basic Clinical Radiobiology*. *Steel G.G. (ed.)* — Edward Arnold Ltd. London, 2002, P.134–146.
6. *Brenner D.J., Hall E.J.* Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **43**, No. 5, P. 1095–1101.
7. *Brenner D.J., Martinez A.A., Edmundson G.K. et al.* Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **52**, No. 1, P. 6–13.
8. *Liao Y., Joiner M., Huang Y., Burmeister J.* Hypofractionation: what does it mean for prostate cancer treatment? // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **76**, No. 1, P. 260–268.

9. *Cabrera A.R., W. Robert Lee W.R.* Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2013, **23**, No. 3, P. 191–197.
10. *Kupelian P.A., Willoughby T.R., Reddy C.A. et al.* Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, **68**, No. 5, P. 1424–1430.
11. *Hoskin P.J.* Hypofractionation in prostate cancer: How far can we go? // *Clin. Oncol.*, 2008, **20**, No. 10, P. 727–728.
12. *Lee W.R.* The ethics of hypofractionation for prostate cancer [Letters to the Editor]. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **73**, No. 4, P. 969–970.
13. *Fowler J.F.* Hypofractionation for prostate cancer: Reply to Dr. W.R. Lee. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **74**, No. 5, P. 1332–1333.
14. *Hall E.* A soft answer turneth away wrath. Proverbs 15:1. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **74**, No. 5, P. 1333–1334.
15. *Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J. et al.* Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **81**, No. 5, P. 1271–1278.
16. *Lukka H., Hayter C., Julian J.A. et al.* Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 25, P. 6132–6138.
17. *Arcangeli G., Fowler J., Gomellini S. et al.* Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **79**, No. 4, P. 1013–21.
18. *Arcangeli G., Saracino B., Gomellini S. et al.* A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, No. 1, P. 11–18.
19. *Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S. et al.* Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **84**, No. 5, P. 1172–1178.
20. *Pollack A., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al.* Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, **64**, No. 2, P. 518–526.
21. *Pollack A., Walker G., Buyyounouski M. et al.* Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, **81**, No. 2, Suppl. 1, A. 13.
22. *Kuban D.A., Noguerras-Gonzalez G.M., Hamblin L. et al.* Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, Suppl. 58, A. 124.
23. *Kuban D.A., Tucker S., Dong L. et al.* Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, No. 1, P. 67–74.
24. A phase III randomized study of hypofractionated 3D-CRT/IMRT versus conventionally fractionated 3D-CRT/IMRT in patients with favorable-risk prostate cancer radiation therapy oncology group. (<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0415>)
25. PROFIT — Prostate Fractionated Irradiation Trial (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00304759>)
26. *Dearnaledy D., Syndikus I., Sumo G. et al.* Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. // *Lancet Oncol.*, 2012, **13**, No. 1, P. 43–54.
27. *Arcangeli S., Scorsetti M., Alongi F. et al.* Will SBRT replace conventional radiotherapy in patients with low-intermediate risk prostate cancer? A review. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012, **84**, No. 1, P. 101–108.
28. *Joiner M.C., Bentsen S.M.* // Time-dose relationship: the linear-quadratic approach / In *Basic Clinical Radiobiology*. *Steel G.G. (ed.)* 3 ed. — Edvard Arnold Ltd. London, 2002, P. 121–133.
29. *Park C., Papiez L., Zhang S. et al.* Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, No. 3, P. 847–852.
30. *Pham H.T., Song I.G., Badiozamani K. et al.* Five-year outcome of stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP) for patients with low-risk prostate Cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **78**, No. 3, Suppl. 58, A 122.
31. *King C.R., Brooks J.D., Gill H. et al.* Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **82**, No. 2, P. 877–882.
32. *Friedland J.L., Freeman D.E., Masterson-McGary M.E. et al.* Stereotactic body radiotherapy: An emerging treatment approach for localized prostate cancer. // *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2009, **8**, No. 5, P. 387–392.
33. *Loblaw A., Cheung P., D'Alimonte L. et al.* Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. // *Radiother. Oncol.*, 2013, **107**, No. 2, P. 153–158.
34. *Katz A.J., Santoro M., Ashley R. et al.* Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. // *BMC Urol.*, 2010, **10**, No. 1, P. 1–10.

35. *Chen L., Suy S., Uhm S. et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. // *Radiat. Oncol.*, 2013, **58**, No. 8, P. 1–10.
36. *McBride S.M., Wong D.S., Dombrowski J.J. et al.* Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase I feasibility trial. // *Cancer*, 2012, **118**, No. 15, P. 3681–3690.
37. *Boike T.P., Lotan Y., Cho L.C. et al.* Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2011, **29**, No. 15, P. 2020–2026.
38. Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer (<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0938>)
39. Phase III study of HYPOfractionated RadioTherapy of intermediate risk localised Prostate Cancer (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45905321>)
40. *Kaidar-Person O., Roach M., Crehange G.* Whole-pelvic nodal radiation therapy in the context of hypofractionation for high-Risk prostate cancer patients: a step forward. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, **86**, No. 4, P. 600–605.
41. *Sze H., Lee M., Hung W.M. et al.* RapidArc radiotherapy planning for prostate cancer: Single-arc and double-arc techniques vs. intensity-modulated radiotherapy. // *Med. Dosim.*, 2012, **37**, No. 1, P. 87–91.
42. *Hong T.S., Tome W.A., Jaradat H. et al.* Pelvic nodal dose escalation with prostate hypofractionation using conformal avoidance defined (H-CAD) intensity modulated radiation therapy. // *Acta Oncol.*, 2006, **45**, No. 6, P. 717–727.
43. *McCammon R., Rusthoven K.E., Kavanagh B. et al.* Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high risk prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **75**, No. 2, P. 413–420.
44. *Lim T.S., Cheung P.C., Loblaw D.A. et al.* Hypofractionated accelerated radiotherapy using concomitant intensity-modulated radiotherapy boost technique for localized high-risk prostate cancer: Acute toxicity results. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **72**, No. 1, P. 85–92.
45. *Di Muzio N., Fiorino C., Cozzarini C. et al.* Phase I–II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **74**, No. 2, P. 392–398.
46. *Pervez N., Small C., MacKenzie M. et al.* Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modulated radiotherapy. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **76**, No. 1, P. 57–64.
47. *Adkison J.B., McHaffie D.R., Bentzen S.M. et al.* Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **82**, No. 1, P. 184–190.
48. *Quon H., Cheung P.C., Loblaw D.A. et al.* Hypofractionated concomitant intensity-modulated radiotherapy boost for high-risk prostate cancer: Late toxicity. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **82**, No. 2, P. 898–905.
49. *Fonteyne V., De Gersem W., De Neve W. et al.* Hypofractionated intensity-modulated arc therapy for lymph node metastasized prostate cancer. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, **75**, No. 4, P. 1013–1020.
50. *Хмелевский Е.В., Харченко В.П., Панышин Г.А. и соавт.* Методика протонно-фотонной лучевой терапии локализованного рака предстательной железы. // *Росс. Онкол. журнал*, 2006, № 6, С. 13–16.
51. *Koukourakis M.I., Touloupidis S., Manavis J. et al.* Conformal hypofractionated and accelerated radiotherapy with cytoprotection (Hypo-ARC) for high risk prostatic carcinoma: Rationale, technique and early experience. // *Anticancer Res.*, 2004, **24**, No. 5B, P. 3239–3243.
52. *Miles E.F., Lee W.R.* Hypofractionation for prostate cancer: a critical review. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2008, **18**, No. 1, P. 41–47.
53. *Ritter M.* Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2008, **18**, No. 4, P. 249–256.
54. *Teh B.S., Ishiyama H.* Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. // *Lancet Oncol.*, 2012, **13**, No. 1, P. 5–6.

Поступила: 27.02.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

С.В. Осовец

ПРОБЛЕМА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ И КЛАССИФИКАЦИИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРОГОВЫХ ВЕЛИЧИН

S.V. Osovets

Quantitative Assessment and Classification of Threshold Radiation Values

РЕФЕРАТ

Цель: Математическое описание общих методов оценки рисков и пороговых величин, их классификация на основе характеристик дозовых и временных распределений применительно к детерминированным эффектам.

Результаты: В качестве базового распределения для описания детерминированных эффектов в зависимости от дозы используется классическое распределение Вейбулла, которое содержит два параметра: медианную эффективную дозу – D_{50} и параметр формы. Систематизированы и подробно описаны методы оценки пороговых величин и их неопределенностей. Предложена классификация пороговых величин на основе методов их оценки:

- методы оценки квантильных (регламентированных) порогов;
- методы оценки пороговых величин с помощью плотностей или функций распределений по дозам или временным характеристикам;
- методы оценки априорных (постулированных в математической модели) пороговых величин.

На примерах различных детерминированных эффектов показана эффективность и работоспособность предлагаемых методов оценки пороговых величин. Получены также относительные неопределенности порогов, оцененных различными методами.

Выводы: Показано, что с точки зрения радиационной безопасности можно использовать регламентируемые квантильные (1 % и 5 %-ные) пороги. Однако так называемые практические пороги, которыми оперирует радиационная медицина и радиационная биология, лучше всего количественно описывать с помощью *относительной границы* между группой сравнения и основной группой. Предложены соответствующие методы оценок таких границ. Вычислены оценки неопределенности пороговых величин. Введено понятие априорных пороговых величин, методы оценок которых применимы не только к детерминированным, но и стохастическим эффектам. В целом рассмотренные методы оценки пороговых величин решают различные задачи радиационной безопасности и медицины и в этом плане не противоречат, а дополняют друг друга.

Ключевые слова: дозы облучения, детерминированные эффекты, оценка риска, классификация порогов, относительная неопределенность, пороговая граница

ABSTRACT

Purpose: A mathematical description of general methods for risk and threshold assessment, classification of these values based on their dose- and time-distribution parameters associated with deterministic effects.

Results: A standard Weibull distribution containing 2 parameters (D_{50} median effective dose and a shape parameter) is used as a baseline distribution to describe deterministic effects associated with dose.

Methods for assessment of threshold values and corresponding uncertainties are classified and quantitatively described in details. The classification of threshold values based on assessment methods is presented as follows:

- methods for assessment of quantile (restricted) thresholds;
- methods for assessment of thresholds based on densities or functions of distributions by doses or time parameters;
- methods for assessment of a priori (postulated in a mathematical model) threshold values.

Effectiveness and feasibility of the presented methods for threshold assessment are demonstrated by the example of associations with various deterministic effects. Relative uncertainties of thresholds are derived using different methods as well.

Conclusions: Various methods for assessment of threshold values of deterministic effects are summarized and threshold classification is presented. Quantile (restricted) thresholds (1 % and 5 %) are shown to be useful for radiation safety purposes. However the so-called applicative thresholds for purposes of radiation medicine and radiation safety should be described using a relative bound between a main group and a group of comparison. The corresponding methods are presented for assessment of these bounds. Uncertainties of threshold values are calculated.

A concept of a priori thresholds is introduced; the methods for their assessment are applicable both to deterministic and stochastic effects. In general the considered methods for assessment of threshold values are focused on various tasks of radiation safety and medicine, and in this regard they complement each other rather than contradict.

Key words: radiation doses, deterministic effects, risk assessment, threshold classification, relative uncertainty, threshold

Введение

Детерминированные эффекты характеризуются клинически выявляемыми радиационными поражениями органов и тканей, а также различных физиологических систем и всего организма человека. Такие эффекты имеют дозовый порог, при этом тяжесть поражения возрастает с увеличением дозы [1–3].

Следует отметить, что в специальной радиобиологической и медицинской литературе термин *детерминированные эффекты* имеет такие синонимы как *нестохастические эффекты* или *детерминистские эффекты* [4–6]. В недавней Публикации 118 МКРЗ [7] предложено новое определение для детерминированных эффектов – *тканевые реакции*.

Эти термины здесь следует интерпретировать строго в рамках радиобиологических понятий и только в вышеизложенном смысле, и не воспринимать их как жесткую предопределенность или каузальность, характерную для физических законов [8]. Детерминированные эффекты имеют, как и все эффекты в радиобиологии, вероятностную природу и вероятность их возникновения, а также степень их тяжести изменяется с дозой.

В отечественной радиобиологической литературе проблеме существования дозового порога уделяется значительное внимание [1–3, 9–12]. Наряду с детерминированными эффектами, которые по определению являются пороговыми, в последние годы появились публикации о существовании пороговых или квазипороговых величин для стохастических эффектов при малых дозах и мощностях доз [13–19].

Поэтому очень важной проблемой при статистическом моделировании и описании радиобиологических эффектов является оценка и расчет объективизированных пороговых величин и, в частности, дозовых порогов.

В настоящее время для оценки радиационных рисков детерминированных эффектов наиболее часто используется двухпараметрическая функция распределения Вейбулла (W-модель) [9] следующего вида:

$$R = 1 - \exp \left[- \ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}} \right)^V \right], \quad (1)$$

здесь R — риск (вероятность) радиационного поражения (эквивалентная форма обозначения риска — функция распределения: $F(D)$); D — доза облучения; V — параметр формы распределения; D_{50} — медианная доза (обобщенное выражение), которое представляет медианную летальную дозу (LD_{50}), если изучаются летальные эффекты, и медианную эффективную дозу (ED_{50}), если рассматриваются нелетальные детерминированные эффекты.

При оценке риска детерминированных эффектов часто бывает полезна плотность распределения по дозе (ее размерность — риск на единицу дозы). Эта величина вычисляется для W-модели по следующей формуле:

$$f(D) = \left(\frac{V \ln 2}{D_{50}} \right) \left(\frac{D}{D_{50}} \right)^{V-1} \exp \left[- \ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}} \right)^V \right], \quad (2)$$

где $f(D)$ — плотность распределения по дозе, а все остальные обозначения остаются прежними.

Необходимо отметить, что не менее приоритетной задачей радиационной медицины и биологии является анализ зависимости «доза–отклик». В качестве отклика, к примеру, при остром облучении могут выступать такие временные характеристики как время наступления рвоты, латентный период острой

лучевой болезни (ОЛБ), время наступления агранулоцитоза. При хроническом внешнем гамма-облучении, как было показано ранее в [28], роль основного повреждающего фактора играет мощность дозы, а в качестве временной характеристики выступает период формирования хронической лучевой болезни (ХЛБ).

Как правило, при оценке рисков для ОЛБ внимание исследователей концентрируется на дозовых распределениях, соответствующих каждому из вышеперечисленных симптомов.

С другой стороны, проблема адекватного описания не только дозовых $f(D)$, но и временных распределений $f(T)$ с целью оценки риска и соответствующих пороговых величин оставалась открытой до недавнего времени. Здесь, по-существу, возникают две задачи: *прямая задача* — каким образом, зная распределение $f(D)$, можно получить распределение $f(T)$, а *обратная задача* состоит в нахождении распределения $f(D)$ из известного распределения $f(T)$. Применительно к ОЛБ такие задачи были решены в нашей недавней работе [21]. Распределение для временных характеристик $f(T)$ было предложено несколько ранее [22].

Математическая модель, характеризующая распределение временных характеристик ОЛБ (распределение длительности латентного периода ОЛБ — T_L ; распределение времени наступления агранулоцитоза — T_a ; распределение времени наступления рвоты — T_v ; описывается плотностью распределения $f(T)$ с помощью следующего выражения:

$$f(T) = \frac{\lambda \ln 2}{T} \left(\frac{T_{50}}{T} \right)^\lambda \exp \left[- \ln 2 \left(\frac{T_{50}}{T} \right)^\lambda \right], \quad (3)$$

где T — время наступления соответствующего радиационного эффекта (симптома); T_{50} — медианное значение времени наступления эффекта; λ — параметр формы распределения.

Функция распределения $F(T)$ выражается с помощью следующей формулы:

$$F(T) = \exp \left[- \ln 2 \left(\frac{T_{50}}{T} \right)^\lambda \right], \quad (4)$$

Так как временные характеристики ОЛБ связаны, как правило, *обратной степенной зависимостью* с дозой [20,21], то риск для временных характеристик ОЛБ вычисляется следующим образом:

$$R = 1 - \exp \left[- \ln 2 \left(\frac{T_{50}}{T} \right)^\lambda \right], \quad (5)$$

где R — риск (вероятность) наступления радиационного эффекта. Все остальные обозначения те же самые, что и в формулах (3), (4).

Целью настоящей работы является математическое описание общих методов оценки рисков и по-

роговых величин и их классификация на основе характеристик дозовых и временных распределений применительно к детерминированным эффектам.

В качестве иллюстративного материала в статье используются литературные данные и ранее опубликованные результаты наших работ по детерминированным эффектам.

Классификация на основе методов оценки пороговых величин

Методы оценки пороговых величин позволяют произвести их классификацию применительно к детерминированным эффектам. Удобно показать решение данной проблемы на примере оценки дозовых порогов, т.к. пороги для временных характеристик можно оценивать и классифицировать аналогично.

Задача оценки и вычисления дозовых порогов для детерминированных эффектов является довольно сложной и неоднозначной. Если в нашем распоряжении имеется распределение по дозам только для основной группы (к примеру, — для группы индивидов с диагнозом ОЛБ или группы с диагнозом ХЛБ), а соответствующая группа сравнения (внутренний контроль) отсутствует, то по имеющейся плотности или функции распределения рекомендуется вычислять так называемый квантильный дозовый порог. При кратковременном остром облучении в качестве дозового порога для детерминированных эффектов обычно используют квантили 1 % или 5 %, но при изменении ритма облучения величина порога может быть значительно больше барьера 5 % [9].

С другой стороны, при наличии дозового распределения для основной группы и группы сравнения, на основе Вейбулловской модели можно оценить, как это будет показано далее, практические, а не только регламентированные (квантильные) дозовые пороги. В этом случае можно предложить, по крайней мере, два способа оценки дозового порога: с помощью плотности распределения и с помощью функции распределения по дозе [23].

Если дозовый порог вносится в математическую модель «доза—эффект» априорным образом, т.е. в качестве одного из оцениваемых параметров модели, то для его вычисления необходимо в зависимости от вида модели в каждом конкретном случае разрабатывать свой специфический алгоритм. Очевидно, что при таком подходе наличие дозового порога в явном

виде в математической модели должно иметь четкое радиобиологическое обоснование.

Таким образом, методы оценки и вычисления дозовых порогов для детерминированных эффектов можно условно разделить на три группы:

- методы оценки квантильных (регламентированных) порогов;
- методы оценки порогов с помощью плотности и функции распределения по дозе;
- методы оценки априорных (постулированных в математической модели) дозовых порогов.

Кратко рассмотрим эти методы.

Метод оценки квантильных порогов

Как указывалось выше, при кратковременном остром облучении в качестве дозового порога для детерминированных эффектов рекомендуется использование 5 %-ного квантиля дозового распределения. Поэтому рекомендуемый 5 %-ный квантильный дозовый порог ($D_{5\%}$) при известных значениях D_{50} и V может быть получен из уравнения (1) следующим образом:

$$D_{5\%} = D_{50} \left[-\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right]^{\frac{1}{V}}, \quad (6)$$

где величина риска R в правой части формулы (6) будет равна 0,05.

Аналогично можно оценить 5 %-ный квантильный временной порог ($T_{5\%}$) при известных параметрах T_{50} и λ после преобразования формулы (5):

$$T_{5\%} = T_{50} \left[-\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right]^{\frac{1}{\lambda}}, \quad (7)$$

где в правой части равенства (7) значение $R = 0,05$.

Методы оценки на основе плотности или функции распределения

Эти методы оценки дозовых порогов основываются на вычислении пороговых величин как относительной границы дозовых распределений между основной группой и группой сравнения. Подробное описание методов оценки дозовых порогов на основе плотности дозового распределения или функции дозового распределения применительно к ХЛБ и ОЛБ представлено в наших предыдущих публикациях [21, 23, 28, 37].

Используя соответственно формулы (2) и (1) для плотности и функции дозового распределения на основе модели Вейбулла, можно получить два нелинейных уравнения:

$$\left[\frac{V^{(1)}}{D_{50}^{(1)}} \left(\frac{D}{D_{50}^{(1)}} \right)^{V^{(1)}-1} \right] / \left[\frac{V^{(2)}}{D_{50}^{(2)}} \left(\frac{D}{D_{50}^{(2)}} \right)^{V^{(2)}-1} \right] - 2 \left[\left(\frac{D}{D_{50}^{(2)}} \right)^{V^{(2)}} - \left(\frac{D}{D_{50}^{(1)}} \right)^{V^{(1)}} \right] = 0, \quad (8)$$

$$e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}^{(2)}} \right)^{\gamma^{(2)}}} + e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D_{50}^{(1)}} \right)^{\gamma^{(1)}}} - 1 = 0, \quad (9)$$

которые позволяют вычислить итерационным методом Ньютона–Рафсона [24] соответствующие дозовые пороги с помощью уравнения (8) или уравнения (9). Здесь индекс ⁽¹⁾ относится к группе сравнения, а индекс ⁽²⁾ — к основной группе.

Следует отметить, что оба метода имеют свои достоинства и недостатки. Так, например, метод оценки порога по функции плотности распределения более чувствителен к погрешности исходных данных, но более информативен в радиобиологическом плане [23] по сравнению с методом, основанным на функции распределения по дозе. С другой стороны, как показывает опыт, оценки порога по функциям дозовых распределений более эффективны и устойчивы к погрешностям входных данных [25]. Временные пороги определяются аналогично дозовым порогам, но в качестве базовых соотношений для основной группы и группы сравнения используются формулы (3) и (5). В результате для оценки временного порога T_0 по плотности распределения $f(T)$ получаем нелинейное уравнение:

$$\left[\frac{\lambda^{(1)} \left(\frac{T}{T_{50}^{(1)}} \right)^{\lambda^{(1)+1}}}{T_{50}^{(1)}} \right] / \left[\frac{\lambda^{(2)} \left(\frac{T}{T_{50}^{(2)}} \right)^{\lambda^{(2)+1}}}{T_{50}^{(2)}} \right] - 2 \left[\left(\frac{T}{T_{50}^{(2)}} \right)^{\lambda^{(2)}} - \left(\frac{T}{T_{50}^{(1)}} \right)^{\lambda^{(1)}} \right] = 0 \quad (10)$$

Соответственно для оценки T_0 методом функций распределения получаем нелинейное уравнение:

$$e^{-\ln 2 \left(\frac{T_{50}^{(2)}}{T} \right)^{\lambda^{(2)}}} + e^{-\ln 2 \left(\frac{T_{50}^{(1)}}{T} \right)^{\lambda^{(1)}}} - 1 = 0. \quad (11)$$

Для нахождения корней этих нелинейных уравнений удобно использовать, как и ранее, метод Ньютона–Рафсона [24]. Конкретные пороговые величины (дозовые и временные), к примеру, были оценены для ОЛБ в нашей недавней работе [21].

Метод оценки априорных пороговых величин

Априорной пороговой величиной называется порог, который вводится в математическую модель как один из оцениваемых параметров. Очевидно, что при таком подходе наличие пороговой величины в математической модели должно иметь четкое радиобиологическое обоснование.

На основе учета взаимосвязи между дозовыми и временными характеристиками при остром внешнем облучении можно вычислить соответствующие временные и дозовые пороги [21, 29].

Зная дозовое распределение $f(D)$ по изучаемому детерминированному эффекту, которое хорошо описывается распределением Вейбулла, и с учетом обратной степенной зависимости между дозой острого

облучения (D) и соответствующей временной характеристикой (T):

$$T = \alpha D^{-\beta}, \quad (12)$$

где α и β — параметры модели, можно найти распределение $f(T)$ для временной характеристики ОЛБ и затем, добавляя в ранее полученную модель (3) *априорный порог*, получаем следующее распределение:

$$f(T) = \frac{\lambda \ln 2 \left(\frac{T_0 - T}{T_0 - T_{50}} \right)^{\lambda} \exp \left[-\ln 2 \left(\frac{T_0 - T}{T_0 - T_{50}} \right)^{\lambda} \right]}{T_0 - T}, \quad (13)$$

где T_{50} — медианное значение временной характеристики, λ — параметр формы, T_0 — априорный порог по соответствующей временной характеристике.

При оценке параметров такого распределения удобнее пользоваться формулой для кривой риска:

$$R = 1 - \exp \left[-\ln 2 \left(\frac{T_0 - T}{T_0 - T_{50}} \right)^{\lambda} \right]. \quad (14)$$

Используя найденный *априорный порог по временной характеристике* (в нашем случае порог по латентному периоду ОЛБ) можно с помощью обратного степенного соотношения с дозовой характеристикой (12) определить соответствующий порог по дозе для ОЛБ. К примеру, на основе клинических данных по острому облучению работников ПО «Маяк» [29] были получены таким методом следующие пороговые оценки: для времени наступления рвоты $T_0 \approx 8,9$ ч и соответствующий дозовый порог $D_0 \approx 0,44$ Гр; для латентного периода $T_0 \approx 36,6$ сут и дозовый порог $D_0 \approx 1,35$ Гр.

Следует отметить, что в отличие от ОЛБ, период формирования при ХЛБ также связан обратной степенной зависимостью, но только не с суммарной дозой внешнего облучения D на момент заболевания, а с мощностью дозы — P [28]. В этом случае, как показано в [29], также можно с помощью предлагаемого метода оценить априорный временной порог для периода формирования ХЛБ, — $T_0 \approx 30,6$ мес и соответствующий порог по мощности дозы — $P_0 \approx 0,021$ Гр/мес.

Таким образом, зная распределение временных характеристик ОЛБ и ХЛБ, можно в каждом случае ввести в модель распределения соответствующий *априорный временной порог* T_0 , затем вычислить его оценку и только после этого, используя обратную степенную зависимость ($T - D$ или $T - P$), вычислить соответствующий дозовый порог (D_0) и порог по мощности дозы (P_0).

В качестве следующего примера использования метода оценки априорных пороговых величин рассмотрим пороговую нелинейную модель, связывающую показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у работников атомного предприятия с индексом курения и поглощенной в легких дозой внутреннего α -излучения Pu-239 [30]. Связь между выявленными

субклиническими изменениями показателей ФВД, кумулятивными дозами α -облучения и индексом курения описывалась математической моделью следующего вида:

$$Z = Z_0 - \Psi \ln \left[\frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} \right], \quad (15)$$

где Z — исследуемый показатель ФВД (выраженный в % от стандартного); Z_0 — средняя величина исследуемого показателя ФВД в группе некурящих работников с нулевой дозой облучения (группа сравнения); I , I_0 — индекс курения и его пороговое значение (пачка \times год); D_α , $D_{\alpha 0}$ — поглощенная доза в легком и ее пороговое значение (Гр) при внутреннем α -облучении; Ψ — параметр модели.

Необходимо отметить, что в формуле (24) для допороговых и пороговых величин I и D_α должно выполняться дополнительное условие:

$$\frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} \leq 1. \quad (16)$$

В целом, пороговая модель для ФВД имеет окончательный вид:

$$Z = \begin{cases} Z_0, & \text{если } \frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} \leq 1; \\ Z_0 - \Psi \ln \left[\frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} \right], & \text{если } \frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} > 1. \end{cases} \quad (17)$$

Геометрическая интерпретация модели (17) представлена на рис. 1, где также использованы указанные выше обозначения.

Для выявления смысла параметра Ψ на графике построена в виде пунктирной линии зависимость:

$$\frac{I}{I_0} + \frac{D_\alpha}{D_{\alpha 0}} = e \approx 2,71, \text{ тогда } Z = Z_0 - \Psi. \quad (18)$$

Из рис. 1 и соотношения (18) видно, что параметр Ψ показывает величину снижения показателя Z

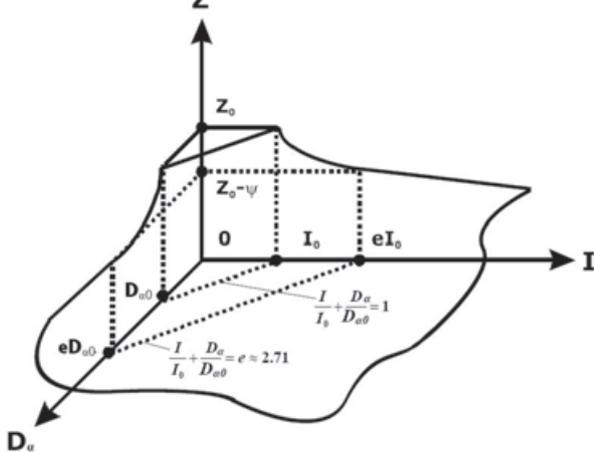


Рис. 1. Геометрическая интерпретация математической модели ФВД

по сравнению Z_0 при выполнении условия (18) для I и D_α .

Следует отметить, что при аппроксимации эмпирических данных с помощью данной нелинейной модели и оценивании пороговых величин I_0 и $D_{\alpha 0}$ имели место и трудности алгоритмического характера: во-первых, не очень удобен составной характер самой модели (см. формулу (17)); во-вторых, параметр Ψ сильно закоррелирован с пороговыми параметрами I_0 и $D_{\alpha 0}$. Однако, несмотря на указанные трудности, задача оценки априорных пороговых величин была успешно решена в нашей работе. К примеру, были оценены пороговые значения для показателя ЖЕЛ (жизненная емкость легких): $I_0 = 9,3 \pm 1,8$ (пачка \times год), $D_{\alpha 0} = 0,39 \pm 0,09$ (Гр), а также аналогичные пороги для ряда других показателей ФВД [32].

Интересная феноменологическая модель, содержащая априорный дозовый порог $D_0 \sim 6$ сГр была получена нами при исследовании хромосомных аберраций в периферической крови работников плутониевого производства [36].

В заключение данного раздела следует еще раз подчеркнуть, что расчет априорных пороговых величин в каждом конкретном случае требует учета специфики предполагаемой модели, в том числе и в алгоритмическом плане.

Методы оценки неопределенности пороговых величин

Заключительным этапом в оценке пороговых величин является расчет их неопределенности. В качестве меры неопределенности пороговой величины наиболее часто используют так называемую относительную стандартную неопределенность — $U(\%)$:

$$U(\%) = \frac{\sigma_{X_0}}{X_0} 100\%, \quad (19)$$

где X_0 — пороговая величина, σ_{X_0} — стандартное отклонение (SD) пороговой величины.

Расчеты неопределенности пороговой величины можно выполнить, по крайней мере, тремя методами: методом переноса ошибок [31], методом Моте-Карло [32] или специальным методом Марковских цепочек и Монте-Карло с помощью пакета WinBUGS [33].

Так как в предыдущих разделах были описаны три типа пороговых величин и методы их оценки, то расчет стандартной неопределенности для каждого типа пороговых величин кратко рассмотрим по отдельности на примерах дозовых порогов.

Оценка неопределенности квантильных дозовых порогов

Задача оценки дисперсии (а следовательно, и неопределенности) для произвольного квантиля дозового распределения надежно решена только для

нормального распределения [34]. Для произвольного распределения случайной величины доказан общий результат для 50 %-ного квантиля (медианы распределения). Он заключается в том, что медиана имеет наименьшую (из всех квантилей распределения) дисперсию [35].

Для дозового распределения, описываемого законом Вейбулла (W-model), никаких общих аналитических формул для оценки неопределенности квантильных дозовых порогов, к сожалению, получить нельзя. С другой стороны, имея конкретное дозовое распределение Вейбулла с известными параметрами D_{50} и V , а также стандартные ошибки этих параметров, можно получить приближенные численные оценки неопределенности квантилей данного распределения.

На рис. 2 приведена вычисленная зависимость стандартной неопределенности U (%) квантильного ряда (от 1 % до 99 %) применительно к дозовому распределению для ОЛБ (костно-мозговой синдром), взятому из монографии А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголова [26].

Из рис. 2 видно, что минимальное значение U (%) достигается для медианного значения (D_{50}), а вправо и влево от медианы наблюдается значительный рост неопределенности. К примеру, для 5 %-го квантиля $U \approx 109$ %, для 1 %-го $U \approx 173$ %, а для 99 %-го $U \approx 81$ %.

Таким образом, предлагаемое в качестве регламентированных дозовых порогов 1 % и 5 %-ые квантили [9, 10], с точки зрения радиационной безопасности полезны и целесообразны, но следует помнить, что их неопределенность при этом остается очень значительной.

Оценки неопределенности пороговых величин, вычисляемых на основе плотности и функций дозовых распределений

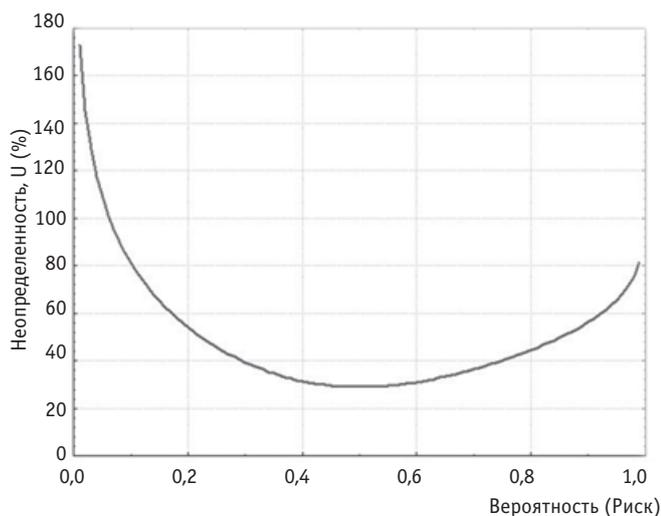


Рис. 2. Зависимость стандартной неопределенности U (%) от величины квантиля дозового распределения для ОЛБ

Рассмотрим в качестве конкретного примера результаты расчета неопределенности дозового порога D_0 для ХЛБ [25]. Неопределенность D_0 рассчитывали двумя методами: методом Монте-Карло и методом переноса ошибок.

В табл. 1 приведены результаты обработки методом наименьших квадратов клинических данных для группы сравнения и группы ХЛБ с использованием пакета Statistica 6.0 [27].

Таблица 1
Результаты расчета на основе Вейбулловской модели риска данных по ХЛБ [25]

Группы	Параметры модели			
	$D_{50}, Гр$	$\sigma_{D_{50}}, Гр$	V	σ_v
ХЛБ ($n = 205$)	2,830	0,140	1,946	0,323
Сравнения ($n = 176$)	0,580	0,030	0,975	0,078

Полученные значения параметров и их стандартных отклонений позволяют оценить неопределенность дозового порога для ХЛБ с помощью метода переноса ошибок и методом Монте-Карло. Для проведения расчетов использовали стандартный математический пакет MathCAD [38]. Результаты расчетов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, величины неопределенностей дозового порога, которые в данном случае выражаются в виде стандартных отклонений, при расчете обоими методами дают приблизительно одинаковые результаты.

Таблица 2
Оценки неопределенности дозового порога для ХЛБ [25]

Метод	Величина порога $D_0, Гр$	Стандартное отклонение $\sigma_{D_{50}}, Гр$
Переноса ошибок	1,45	1,05
Монте-Карло	1,45	0,87

Несколько меньшее значение стандартного отклонения при использовании метода Монте-Карло обусловлено, вероятнее всего, тем, что в расчетах использовалось число реализаций $n = 250$, которое несколько превышало объем данных в группе ХЛБ (205 человек) или группе сравнения (176 человек). Среднее значение $\sigma_{D_0} \approx 0,96$ Гр. Тогда стандартная неопределенность дозового порога U (%) = $(\sigma_{D_0}/D_0)100$ % составила приблизительно 60–70 %.

С другой стороны, если рассчитать дозовый порог с помощью функций распределений по дозам для основной группы и группы сравнения, т.е. исходя из нелинейного уравнения (9), то получим близкое значение $D_0 = 1,48$ Гр. Расчет относительной стандартной неопределенности (U %) порога D_0 с помощью метода переноса ошибок дает в этом случае величину U

(%), приблизительно равную 8–10 %, т.е. оценки D_0 этим методом *более* эффективны и робастны (устойчивы) по отношению к погрешностям исходных данных [25].

Оценка неопределенности априорных пороговых величин

По определению априорная пороговая величина входит в математическую модель риска, как один из параметров модели. Следовательно, эта пороговая величина (как и любой параметр модели) определяется из исходных данных со своей стандартной ошибкой (SE) и стандартным отклонением (SD). Поэтому дальнейший расчет стандартной неопределенности априорной пороговой величины не составляет труда и автоматически вычисляется по вышеуказанной формуле (19) для стандартной неопределенности.

Заключение

Рассмотрены различные методы оценки пороговых величин для детерминированных эффектов и предложена соответствующая классификация порогов.

Показано, что с точки зрения радиационной безопасности можно использовать регламентируемые квантильные (1 % и 5 %-ые) пороги. Однако так называемые практические пороги, которыми оперирует радиационная медицина и радиационная биология, лучше всего количественно описывать с помощью *относительной границы* между группой сравнения и основной группой. Кратко рассмотрены методы оценки неопределенности пороговых величин.

Введено понятие априорных пороговых величин, методы оценок которых применимы не только к детерминированным эффектам, но и стохастическим эффектам.

Анализ обширного экспериментального и эпидемиологического материала по отдаленным стохастическим радиобиологическим эффектам, возникающим при остром и хроническом поступлении в организм животных соединений трансураниевых элементов [13, 39] выявил существование эмпирических порогов как по дозе, так и по мощности дозы.

С другой стороны, например, недавняя публикация по прогностической ценности гематологических критериев при остром облучении [40] показывает, что возможности уточнения и совершенствования описанных выше методов не исчерпаны, в том числе и для детерминированных эффектов.

Поэтому для количественного описания подобных данных и оценки пороговых величин требуется дальнейшая содержательная формализация и развитие предлагаемых методов.

В целом рассмотренные выше методы оценки пороговых величин решают различные задачи радиаци-

онной безопасности и медицины и в этом плане не противоречат, а дополняют друг друга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. — М.: Информ-Атом, 2003, 165 с.
2. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное воздействие на организм — положительные эффекты. — М.: Информ-Атом, 2005, 246 с.
3. Радиационные поражения человека. — М.: ИздАТ, 2001, 432 с.
4. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ. Публикация 41, 42 МКРЗ (перевод с англ.) — М.: Энергоатомиздат, 1987, 84 с.
5. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Ч. 1. Пределы годового поступления радионуклидов в организм работающих, основанные на рекомендациях 1990 года. Публикации 60, ч.1, 61 МКРЗ. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат. 1994, 192 с.
6. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60 МКРЗ. Ч. 2. Пер. с англ. — М.: Энергоатомиздат, 1994, 208 с.
7. МКРЗ. Труды МКРЗ. Публикация 118: Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. — Челябинск, 2012, 383 с.
8. Физический энциклопедический словарь. Под ред. А.М. Прохорова. — М.: «Большая Российская энциклопедия», 1995, 927 с.
9. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. // National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, 1996, 7, No. 3, P. 1–31.
10. Framework of Emergency Response Intervention and Countermeasure Criteria IAEA, Vienna, Austria, 2004, 103 pp.
11. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения: системный подход (аналитический обзор). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, 45, № 4, С. 5–45.
12. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 2004, 549 с.
13. Калистратова В.С., Булдакова Л.А., Нисимов П.Г. Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010, 214 с.
14. Рождественский Л.М. Pro и Contra пороговости / беспороговости мутагенного (канцерогенного) действия ионизирующего излучения низкого уровня. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2001, 41, № 5, С. 580–588.
15. Рождественский Л.М. Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы

- малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2003, **43**, № 2, С. 227–236.
16. *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.
 17. *Котеров А.Н.* Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга 1. Основные понятия и нестабильность генома. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010, 284 с.
 18. *Ярмоненко С.П.* Проблема радиобиологии человека в конце XX столетия. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, № 2, С. 8–14.
 19. *Ярмоненко С.П.* Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2000, **45**, № 3, С. 5–32.
 20. *Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и соавт.* Зависимость сроков возникновения рвоты от величины и мощности дозы ионизирующего излучения. // Мед. радиология, 1991, **46**, № 6, С. 27–31.
 21. *Osovetz S.V., Azizova T.V., Day R.D. et al.* Direct and indirect tasks on assessment of dose and time distributions and thresholds of acute radiation exposure. // Health Phys., 2012, **102**, No. 2, P. 189–195.
 22. *Osovetz S.V.* Characteristics of time reaction for live organism distribution on acute irradiation. // Proc. V Scientific-practical conf. “Medical and Ecology Effects Ionizing Irradiation”, Tomsk, April 2010, P. 100–101.
 23. *Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н.* Методы оценки и расчета дозовых порогов для детерминированных эффектов. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **54**, № 2, С. 25–31.
 24. *Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельников Г.М.* Численные методы — М.: Лаборатория Базовых Знаний, 2001, 632 с.
 25. *Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н.* Методы оценки неопределенности дозовых порогов для детерминированных эффектов // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2010, **55**, № 3, С. 11–16.
 26. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971, 384 с.
 27. *Боровиков В.* STATISTICA для профессионалов (искусство анализа данных на компьютере). — М.—С.-Пб.: «Питер», 2003, 688 с.
 28. *Осовец С.В., Азизова Т.В., Банникова М.В.* Оценка влияния дозовых характеристик на период формирования и длительность хронической лучевой болезни. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2011, **56**, № 4, С. 17–23.
 29. *Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н.* Использование моделей риска для оценки априорных пороговых величин при внешнем облучении. // XII Научно-практическая конференция «Дни науки ОТИ НИЯУ-МИФИ-2012», Материалы конференции, **1**, 25–26 апреля 2012, Озерск, С. 102–104.
 30. *Belyaeva Z.D., Osovetz S.V., Scott B.R. et al.* Modeling of respiratory system dysfunction among nuclear workers: a preliminary study. // Dose–Response, 2008, **6**, No. 4, P. 319–332.
 31. *Новицкий П.В., Зограф И.А.* Оценка погрешностей результатов измерений. — Л.: Энергоатомиздат, 1991, 304 с.
 32. *Бусленко Н.П., Голенко Л.И., Соболев И.М. и соавт.* Метод статистических испытаний (метод Монте-Карло) — М.: Физматлит, 1962, 331 с.
 33. *Spiegelhalter D., Thomas A., Best N.* WinBUGS (User Manual). — <http://www.mrs-bsu.cam.ac.uk>. 1999, 21 pp.
 34. *Джонсон Н.Л., Коц С., Балакришнан Н.* Одномерные непрерывные распределения. — М.: Бинном, 2010, 703 с.
 35. *Лагутин М.Б.* Наглядная математическая статистика. — М.: Бинном, 2009, 472 с.
 36. *Окладникова Н.Д., Осовец С.В., Кудрявцева Т.И.* ²³⁹Pu и хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови человека. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2009, **49**, № 4, С. 407–411.
 37. *Осовец С.В., Азизова Т.В., Дружинина М.Б., Нендров В.С.* Статистический анализ распределений по дозам работников ПО «МАЯК» с хронической лучевой болезнью. // Вопросы радиац. безопасности, № 2, 2006, С. 38–46.
 38. *Кирьянов Д.* MathCAD 12. — Санкт-Петербург: БХВ — Петербург, 2005, 557 с.
 39. *Raabe O.G.* Concerning the health effects of internally deposited radionuclides. // Health Phys., 2010, **98**, № 3, P. 515–536.
 40. *Соловьев В.Ю., Нугис В.Ю., Хамидулин Т.М., Краснюк В.И.* Исследование прогностической ценности гематологических критериев оценки степени тяжести лучевого поражения. // Росс. биомед. электронный журнал, 2011, **12**, Ст. 35 (С. 420–430). <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art35.html>

Поступила: 15.02.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

В.Ю. Соловьев

О ПРОБЛЕМЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ПОРОГОВЫМ ЭФФЕКТАМ

V. Yu. Soloviev

The Problem of a Statistical Approach to Threshold Effects

Будучи рецензентом работы С.В. Осовца «Проблемы количественной оценки и классификации пороговых величин», я высказал ряд замечаний, которые не были устранены автором в окончательной редакции статьи и мне было предложено изложить суть своих замечаний в дискуссионном разделе.

В своей работе автор ставит целью «... математическое описание общих методов оценки рисков и пороговых величин, их классификация на основе характеристик дозовых и временных распределений применительно к детерминированным эффектам». Для этого он предлагает использовать статистическое распределение Вейбулла. Несмотря на то, что автор достаточно аккуратно приводит математические выкладки для рассматриваемого распределения и показывает высокий уровень владения математическим аппаратом, остается ряд вопросов, с которыми, к сожалению, трудно согласиться.

Первое замечание. В течение многих десятилетий для анализа детерминированных эффектов использовались более простые статистические распределения: нормальное и логарифмически нормальное. Это было связано, в первую очередь, с тем, что при малой статистической мощности исходных данных и присущего им разброса за счет неопределенности количественных характеристик и естественной биологической вариабельности весьма затруднительно подобрать критерий наилучшего приближения. Распределение Вейбулла имеет некоторое преимущество перед указанными выше распределениями. Это распределение имеет дополнительный параметр формы, что расширяет возможность его аппроксимации для большего числа пороговых эффектов или, согласно новой терминологии, тканевых реакций. Однако любая аппроксимация фактических данных для тканевых реакций остается только лишь некоторым статистическим усреднением и не подразумевает, что это есть некий «закон природы». У автора статьи прослеживается мысль, что все или большинство процессов для тканевых реакций подчиняются распределению Вейбулла и остается только оценить его параметры при «наложении» на конкретные данные. К сожалению, это далеко не так.

Автор предлагает алгоритм для «однозначного определения величины порога [по дозе] D_0 ». Но, если мы используем аппроксимацию другим статистическим распределением, например, нормальным, будет ли у нас также «однозначно» определена величина порога? Ведь, по сути дела, определяются лишь параметры распределения, при этом им может лишь условно приписываться некоторый физический или биологический смысл.

Далее. Мой опыт моделирования отдельных биологических эффектов, изучение литературы, связанной с данной проблемой, свидетельствует о том, что при ограниченном объеме исходных данных статистические распределения «работают» только в области, близкой к медиане распределения, и практически никогда не используются для экстраполяции в область «хвостов» распределения. Другими словами, в области 5 %-ных и, тем более, 1 %-ных квантилей статистические распределения допускают только приблизительный прогноз поведения реальной статистики для исследуемого эффекта. Рассматривая более подробно изложение математического подхода автора, следует остановиться на статистическом анализе времени наступления «соответствующего радиационного эффекта (симптома)», т.е. выражений (3)–(5). В качестве эффектов — «временные характеристики ОЛБ (распределение длительности латентного периода ОЛБ — T_L ; распределение времени наступления агранулоцитоза — T_a ; распределение времени наступления рвоты — T_V)...».

Совершенно не ясно, что подразумевается под «латентным периодом ОЛБ». Попытка выяснить у автора точный смысл этого термина не увенчалась успехом. Очевидно только, что не ставится знак равенства этого «параметра» со «временем наступления агранулоцитоза», т.к. данный параметр входит в число трех рассматриваемых временных характеристик пороговых эффектов. Какой симптомокомплекс подразумевает автор под временем наступления ОЛБ, чтобы такую временную точку можно было бы однозначно идентифицировать для конкретного индивидуума? Достаточно хорошо известно, что радиационные синдромы, которые обобщаются под по-

нятием ОЛБ — костномозговой, кишечный и церебральный — имеют свои совершенно разные дозовые и временные характеристики, вследствие чего термин «время наступления ОЛБ» в значительной степени становится расплывчатым и, тем более не может аппроксимироваться одномодальным статистическим распределением.

Рассмотрим второй эффект — время наступления агранулоцитоза. В нашей работе [1] анализ статистики времени реализации данного эффекта в зависимости от дозы проведен на большом статистическом материале — когорте пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. Построен усредненный профиль пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека в зависимости от дозы, из которого хорошо видно, что среднее время начала развития агранулоцитоза не является гладкой функцией дозы вследствие того, что в характерных динамических кривых присутствует фаза «абортивно-го подъема». Поэтому статистическое описание этого эффекта гладким одномодальным распределением, в т.ч. распределением Вейбулла, является в значительной степени приближенным.

Еще один эффект, на описание которого претендует автор с помощью выражений (3)–(5), а именно время наступления рвоты. В работах [2, 3] нами на той же чернобыльской когорте этот параметр исследован достаточно подробно. В качестве реальных фиксируемых параметров рассматривались две временные характеристики: продолжительность облучения и время начала рвоты. Как работает предложенное автором распределение Вейбулла в этом случае?

Для более наглядного представления о том, что дает предложенный автором математический аппарат при конкретных оценках параметров пороговых эффектов, воспользуюсь не совсем корректным приемом. Как рецензенту первой версии статьи мне были доступны результаты оценок, выполненные автором для времени наступления рвоты. В окончательной версии статьи эти оценки были изъяты. В частности, «... пороговые оценки для времени наступления рвоты $T_0 \approx 8,9$ часа и соответствующий дозовый порог $D_0 \approx 0,44$ Гр». Какой смысл могут иметь подобные оценки, когда мы никогда не наблюдали реакции в виде рвоты при таких дозах? По нашим данным, дозовая граница находится в диапазоне 0,7–0,8 Гр, а характерные времена развития рвоты не превышали 6–7 ч после начала облучения, при этом доза накапливалась в течение некоторого времени, что, естественно, влияло на смещение оценки в сторону больших времен.

Для латентного периода ОЛБ на рис. 5 и 6 автором приводятся следующие оценки: $T_0 \approx 36,6$ дней и дозовый порог $D_0 \approx 150$ р. Во-первых, использование устаревших внесистемных единиц затрудняет восприятие материала. Во вторых, не очень понятно, как

может использоваться величина $T_0 \approx 36,6$ дней. Одним из наиболее референсных критериев постановки диагноза ОЛБ является снижение уровня тромбоцитов в периферической крови в период 35–45 сутки после облучения на 30 %. Что может к данному критерию прибавить оценка параметра T_0 , которая следует из предлагаемой автором методики?

И, последнее. В заключении автор приводит тезис о том, что «с точки зрения радиационной безопасности можно использовать регламентируемые квантильные (1 % и 5 %-ные) пороги». Очень даже смелое заявление. Современные нормы радиационной безопасности основаны на концепции приемлемого риска для стохастических эффектов облучения. В дозовой шкале регламентируемые критериальные значения на 1–2 порядка более низкие, чем характерные значения порогов для детерминированных эффектов. Как можно использовать в «радиационной безопасности» приводимые автором оценки из текста статьи, тем более, остается совершенно неясным. При этом, позволю себе еще раз акцентировать внимание на том, что при существенно ограниченном объеме исходных данных любые оценки на «хвостах» аппроксимирующих распределений необходимо производить с большой осторожностью без далеко идущих заключений.

К большому сожалению, приходится делать заключение, что несмотря на попытку автора внести в отечественную практику в области радиационной безопасности технологию использования возможностей статистического распределения Вейбулла, полученные результаты не свободны от определенной критики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М., Зиновьева Н.В. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 3. Особенности прогнозирования пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови при костномозговом синдроме, отягощенном лучевыми ожогами, а также при неравномерном облучении. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 6, С. 30–35
2. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и соавт. Зависимость сроков возникновения рвоты от величины и мощности дозы ионизирующего излучения. // Мед. радиология, 1991, **36**, № 6, С. 27–31
3. Соловьев В.Ю., Краснюк В.И., Фаткина С.С. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 4. Закономерности формирования первичной реакции при относительно равномерном облучении. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 4, С. 32–40.

Поступила: 18.06.2014

Принята к публикации: 15.07.2014

**А.В. Аклеев¹, Т.В. Азизова², Р.М. Алексахин³, В.К. Иванов⁴,
А.Н. Котеров⁵, И.И. Крышев⁶, С.Г. Михеенко⁷, А.В. Рачков⁸,
С.А. Романов², А.В. Сажин⁵, С.М. Шинкарев⁵**

**ИТОГИ 61-й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ
АТОМНОЙ РАДИАЦИИ (НКДАР) ООН (Вена, 21–25 июля 2014 г.)**

**A.V. Akleyev¹, T.V. Azizova², R.M. Aleksakhin³, V.K. Ivanov⁴,
A.N. Koterov⁵, I.I. Kryshev⁶, S.G. Mikheyenko⁷, A.V. Rachkov⁸,
S.A. Romanov², A.V. Sazhin⁵, S.M. Shinkarev⁵**

**Results of the 61st Session of the United Nations Scientific Committee on
the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 21–25 July, 2014)**

РЕФЕРАТ

Представлены основные итоги работы 61-й сессии НКДАР ООН, которая прошла 21–25 июля 2014 г. в Вене. В рамках совещаний Рабочей Группы и подгрупп состоялось обсуждение документов по следующим проектам:

- Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов;
- Дозы облучения при производстве электроэнергии;
- Биологические эффекты облучения отдельных инкорпорированных радионуклидов;
- Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз;
- Совершенствование оценок доз медицинского облучения.

В ходе работы были обсуждены такие организационные вопросы, как состояние дел по подготовке публикаций НКДАР, руководящие принципы деятельности Комитета, структура Исполнительного комитета НКДАР, работа с общественностью, будущая программа исследований, отчет Генеральной ассамблеи ООН и другие.

Ключевые слова: 61-я сессия НКДAROОН, доза облучения, производство электроэнергии, радиоактивные выбросы, биологические эффекты, эпидемиология, медицинское облучение, окружающая среда

ABSTRACT

Current paper is devoted to the major results of the work of the 61st Session of the UNSCEAR that was held in Vienna 21–25 July, 2014. Within the framework of the meeting of the Work group and subgroups the documents on the following projects were discussed:

- Methodology for estimating human exposures due to radioactive discharges;
- Radiation exposures from electricity generation;
- Biological effects of selected internal emitters;
- Epidemiology of low-dose-rate exposures of the public to natural and artificial environmental sources of radiation;
- Development of an evaluation of medical exposures.

In the course of the discussion some organizational issues such as the status of UNSCEAR publications, governing principles of the Committee's activities, the structure of the UNSCEAR Executive, public affairs, future research program, report to the General Assembly and etc., were considered.

Key words: 61-st UNSCEAR Session, exposure dose, radioactive discharges, electricity generation, biological effects, epidemiology, medical exposure, environment

Введение

В работе 61-й сессии НКДАР ООН (21–25 июля 2014 г.) приняли участие эксперты из 27 стран, которые являются членами НКДАР ООН (Австралия, Аргентина, Белоруссия, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Германия, Египет, Индия, Индонезия,

Испания, Канада, Китай, Мексика, Пакистан, Перу, Польша, Республика Корея, Российская Федерация, Словакия, Судан, США, Украина, Финляндия, Франция, Швеция, Япония), а также представители 5 международных организаций:

- Международное агентство по атомной энергии — МАГАТЭ (IAEA),

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск. E-mail: akleyev@urcrm.ru

² Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск, Челябинская область

³ Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии ФАНО, Обнинск

⁴ Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ)

Министерства здравоохранения РФ, Обнинск

⁵ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

⁶ НПО «Тайфун» Росгидромета, Обнинск

⁷ Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва

⁸ Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики, Москва

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine of FMBA, Chelyabinsk, Russia. E-mail: akleyev@urcrm.ru

² Southern Urals Biophysics Institute FMBA, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, Russia

³ Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk

⁴ Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

⁵ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA

Moscow, Russia

⁶ RPA "Typhoon" of Roshydromet, Obninsk, Russia

⁷ Russian Federation National Nuclear Corporation "ROSATOM", Moscow, Russia

⁸ Russian Federal Nuclear Center — Russian Research Institute for Experimental Physics, Moscow, Russia

- Всемирная организация здравоохранения — ВОЗ (WHO),
- Европейская Комиссия — ЕК (ЕС),
- Международная комиссия по радиологической защите — МКРЗ (ICRP),
- Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям — МКРЕ (ICRU).

Российская делегация включала 11 специалистов: А.В. Аклеев — официальный представитель Российской Федерации в НКДАР ООН (УНПЦ РМ ФМБА России), Т.В. Азизова и С.А. Романов (ЮУрИБФ ФМБА России), Р.М. Алексахин (ВНИИ РАЭ ФАНО), В.К. Иванов (МРНЦ Минздрава РФ), А.Н. Котеров, А.В. Сажин, С.М. Шинкарев (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), И.И. Крышев (НПО «Тайфун» Росгидромета), С.Г. Михеенко (ГК «Росатом»), А.В. Рачков (РФЯЦ-ВНИИЭФ).

Председателем 61-й сессии НКДАР ООН (Комитет) являлся представитель Австралии К.-М. Ларсон (С.-М. Larsson), заместителем председателя — представитель Японии Й. Йонекура (Y. Yonekura), репортером был избран представитель Польши М. Валигорский (M. Waligórski). Обязанности ученого секретаря НКДАР ООН исполнял М. Крик (M. Crick).

Участники сессии почтили память ушедшего из жизни в 2013 г. крупного специалиста в области радиационной безопасности Я.Э. Кенигсберга — председателя НКРЗ Белоруссии, который с 2011 г. представлял Белоруссию в НКДАР ООН.

Результаты обсуждения научных отчетов

- В рамках работы 61-й сессии НКДАР ООН были рассмотрены и обсуждены пять научных документов:
- R.702 «Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов»;
 - R.703 «Дозы облучения при производстве электроэнергии»;
 - R.704 «Биологические эффекты облучения отдельных инкорпорированных радионуклидов»;
 - R.705 «Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз»;
 - R.706 «Совершенствование оценок доз медицинского облучения».

Значительное внимание в работе сессии НКДАР ООН было уделено обсуждению первых двух отчетов, которые тематически и методологически тесно связаны.

Документ R.702 «Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов»

Основной целью разрабатываемого документа является обновление методологии оценки дозы облучения человека от выбросов и сбросов радиоактивных веществ ядерных объектов и неядерных источников производства электроэнергии. Методология ориентирована на оценку дозы от выбросов и сбросов только в штатных условиях эксплуатации объектов производства электроэнергии.

В отчете рассмотрены вопросы расчета и применения коллективной дозы от выбросов радиоактивных веществ в атмосферу и сбросов в водные объекты (реки и моря) с учетом пространственного распределения населения в зоне распространения выбросов, временных сроков облучения (100, 500 лет и более). Индивидуальные дозы рассчитываются для периода в 100 лет при консервативном условии непрерывного выброса радиоактивных веществ. Важным разделом документа является описание и анализ моделей миграции радионуклидов в различных экосистемах — наземных и водных (пресноводных и морских). Особое внимание уделяется оценке поведения в окружающей среде глобально рассеиваемых радионуклидов — ^3H , ^{14}C , ^{129}I и ^{85}Kr .

Представленная методология позволяет оценить как индивидуальные, так и коллективные дозы в зависимости от расстояния до источника выброса и географии исследуемого региона. Проведен анализ чувствительности используемых моделей по отношению к таким параметрам, как высота источника атмосферного выброса, а также типу источника выбросов — точечный или пространственно-распределенный. Особый акцент в отчете делается на полноту представления исходных данных и алгоритмов расчетов, что создает реальную возможность практического использования развиваемой методологии. В отчете представлено большое количество таблиц, содержащих значения используемых параметров, актуализированные и выполненные ранее оценки дозы от выбросов радиоактивных веществ. В качестве вопросов, возникающих при доработке документа, отмечена необходимость расширения пояснительного текста и инструкции по практическому использованию методологии, модификации некоторых параметров для описания переноса радионуклидов в морской среде, подготовки консервативных оценок коллективной и индивидуальной дозы, гармонизации перечня радионуклидов используемых в оценках дозы в документах R.702 и R.703, уточнения параметров переноса и перемешивания радионуклидов при сбросах в реки, представления информации о балансе углерода-14 природного и техногенного происхождения.

Документ R.703 «Дозы облучения при производстве электроэнергии»

Решение о целесообразности рассмотрения различных технологий производства электроэнергии (ядерная, тепловая, геотермальная, солнечная и ветровая) с точки зрения их возможного радиационного воздействия на человека было принято секретариатом Комитета в ноябре 2009 г. [1]. Известно, что основное влияние ионизирующих излучений на человека в энергетическом комплексе связано, в первую очередь, с ядерной энергетикой. Традиционно сопоставляются последствия деятельности атомных и угольных электростанций, т.к. при сжигании угля в атмосферу выбрасывается зола, содержащая ряд естественных радионуклидов (в первую очередь уранового и ториевого семейств), что приводит к облучению населения. В рассмотренном варианте отчета представлена оценка поступления радионуклидов в окружающую среду при разных типах энергопроизводства и связанных с ними дозовых нагрузках на население.

К сожалению, зачастую радиационное воздействие АЭС и угольных электростанций оценивается некорректно — по количеству поступающих в атмосферу радионуклидов. Между тем при работе АЭС и угольных электростанций существует принципиальная разница в радионуклидном составе выбросов в атмосферу (соответственно, техногенные и естественные радионуклиды) и характере распространения радиоактивных облаков. Это касается как локально, так и глобально диспергируемых радионуклидов. В настоящем отчете сопоставление радиационного воздействия АЭС и угольных электростанций сделано более строго — с учетом индивидуальных и коллективных доз облучения населения. Число рассматриваемых видов генерации электроэнергии существенно возросло (включены различные углеводородные виды топлива, геотермальная, солнечная и ветровая энергетика).

Обращено внимание на необходимость получения новых данных по выбросам радионуклидов при добыче урана, для объектов геотермальной энергии, добыче нефти на морском шельфе.

В процессе обсуждения отчетов была отмечена необходимость обратить особое внимание на основные дозообразующие радионуклиды, такие как радон и другие естественные радионуклиды (радий, уран). Отмечена необходимость гармонизации документов R.702 и R.703 по таким параметрам, как радионуклидный состав выбросов и неопределенности оценки дозы. В частности, сделано предложение включить в число анализируемых радионуклидов ^{40}K , который фигурирует в оценках документа R.703, но характеристики которого не представлены в методологии доку-

мента R.702. Сделано предложение о целесообразности внесения дополнительной информации о балансе ^{14}C природного и техногенного происхождения.

При обсуждении документа R.703 по инициативе представителей делегации РФ возникли принципиальные вопросы по итоговым оценкам дозы, представленным в таблицах. Российские эксперты высказали принципиальное возражение против сравнения нормализованных коллективных доз на единицу выработанной в год электрической энергии, полученной разными способами (табл. 1), из которой неправомерно следует, что атомные электростанции — самые «грязные» в радиологическом смысле. В данной таблице представлены несравнимые величины: если для «неядерного» способа производства приводится годовая коллективная доза, то для атомных электростанций — коллективные дозы за 100 и 10 000 лет, что абсолютно некорректно. Российские участники подвергли серьезному сомнению также оценки годовой коллективной дозы для разных способов производства электроэнергии, представленные в табл. 49, из которой следует, что коллективная доза, обусловленная работой атомных станций, в 10 000 раз превышает коллективную дозу, обусловленную выработкой электроэнергии при сжигании угля, что противоречит экспериментальным данным [1].

Авторам было рекомендовано пересмотреть представленные оценки и более тщательно проанализировать различные виды энергопроизводства после окончательной доработки методологии оценки дозы от выбросов радионуклидов (отчет R.702). Отмечено, что для понимания роли радиационного фактора при различных видах энергопроизводства важное значение имеет точное указание на то, учитывается весь жизненный цикл данного типа энергопроизводства или рассматривается конкретная электростанция по отдельному типу топлива.

При обсуждении документа был поднят ряд принципиальных вопросов, касающихся ограниченный сравнительного анализа различных способов производства электроэнергии с использованием единственного параметра — коллективной эффективной дозы облучения персонала и населения. Обращено внимание, что в неявном виде коллективная доза используется в документе как мера радиационного воздействия на человека, что не допустимо, поскольку включает большие группы (миллионы человек), получающих чрезвычайно незначительные дозы, не оказывающие никакого влияния на здоровье. Для отсечения вклада в коллективную дозу таких лиц предложено использовать «тривиальную дозу», значение которой должно быть научно обоснованным. Введение «тривиальной дозы» предполагает

при оценке коллективной дозы учет только тех лиц, индивидуальная доза которых превышает значение упомянутой дозы, что приведет к многократному снижению значения коллективной дозы. В качестве альтернативы предложен вариант представления коллективной дозы, при котором учитывается распределение населения по диапазонам получаемых доз для различных способов производства электроэнергии. Такое распределение позволит получить ясную картину о числе лиц в разных дозовых диапазонах.

В отчете отмечается очевидный дисбаланс между полнотой данных, касающихся производства электроэнергии на атомных станциях и предприятиях, производящих электроэнергию «неядерным» способом. Для последних информация носит мозаичный характер и недостаточна для представления надежных оценок по коллективным дозам, что должно найти отражение в выводах. Консультант Е. Рочедо (Бразилия) проинформировала, что необходимы дополнительные данные, касающиеся производства электроэнергии при использовании геотермальной энергии, сжигании газа и нефти. Рекомендовано также привести оценки неопределенностей значений коллективной дозы с учетом вариабельности параметров и отсутствия ряда исходных данных. Отмечено, что для состоятельной оценки коллективных доз необходимо использовать современные данные, а не ограничиваться данными, собранными до 2008 г.

Российские эксперты констатировали, что в целом по тексту документа для большинства таблиц отсутствуют комментарии как по способу получения представленных значений, так и по интерпретации приведенных в ней оценок. Рекомендовано дать полновесные сопроводительные комментарии к таблицам и рисункам документа.

Подчеркнуто, что документы R.702 и R.703 тесно связаны, поскольку разработанная в рамках документа R.702 методология будет использована для расчета коллективных доз от сбросов ядерных и неядерных источников производства электроэнергии в штатных условиях эксплуатации объектов. Обсуждение отчетов показало, что за период с предыдущей сессии НКДАР ООН проделана большая работа по развитию усовершенствованной методологии оценки дозы облучения от выбросов радионуклидов в окружающую среду (R.702) и системной оценке дозы от производства электроэнергии ядерными и неядерными технологиями (R.703). Наряду с детальным представлением методических вопросов, в многочисленных таблицах отчетов обобщены и представлены модельные параметры, необходимые для оценки дозы. Представлены примеры практического использования методологии оценки дозы от выброса радионуклидов (R.702) и

обобщенные оценки дозы облучения населения для различных способов производства электроэнергии (R.703). Для завершения подготовки документов необходимо расширить пояснительный текст к ряду таблиц и проверить некоторые значения представленных модельных параметров.

Делегация РФ подчеркнула, что выход в свет отчета о радиационном воздействии при разных видах генерации электроэнергии в качестве официального документа ООН, несомненно, привлечет внимание широкой общественности к оценке роли радиационного воздействия ядерной энергетики относительно других типов энергопроизводства. С учетом большого объема предстоящей работы делегаты подвергли сомнению возможность завершить работу над документом в период до следующей сессии НКДАР ООН в 2015 г.

Председатель НКДАР К.-М. Ларсон отметил необходимость скорейшего завершения подготовки рассматриваемых документов. Конкретные замечания по доработке документов R.702 и R.703 предложено представить в секретариат НКДАР ООН в письменном виде до 1 сентября 2014 г. С учетом тесной методической взаимосвязи этих документов предполагается их публикация в одном томе.

Необходимо отметить научное и практическое значение подготавливаемых отчетов для анализа и оценки радиационных последствий выбросов радионуклидов объектами ядерной и неядерной энергетики России. Разрабатываемые документы важны для оценки индивидуальных и коллективных доз облучения населения при добыче урановой руды, производстве электроэнергии на АЭС и ТЭС, переработке ОЯТ. Существенно, что разрабатываемая методология позволит сравнить радиационные последствия от выбросов объектов ядерной энергетики и неядерных объектов производства электроэнергии, что может быть использовано при строительстве новых энергоблоков на территории России.

Документ R.704 «Биологические эффекты облучения отдельных инкорпорированных радионуклидов»

Отчет посвящен биологическим эффектам, обусловленным внутренним облучением за счет ряда инкорпорированных радионуклидов. На 61-й сессии НКДАР ООН была представлена информация о биологических эффектах трития и урана, обновленная по сравнению с предыдущей версией в соответствии с критическими замечаниями членов Комитета. В части отчета, посвященной биологическим эффектам внутреннего облучения от инкорпорированного трития, были отражены следующие вопросы: источ-

ники трития, химические формы и пути поступления трития в организм, биокинетика и дозиметрия, биологические эффекты, включая детерминированные и стохастические эффекты внутреннего облучения от инкорпорированного трития, относительная биологическая эффективность (ОБЭ) трития и результаты эпидемиологических исследований.

Тритий является важным искусственным источником профессионального облучения и техногенного облучения населения. Пять основных химических форм трития представляют интерес при рассмотрении биологических эффектов в условиях внутреннего поступления в организм: тритиевая вода (НТО), органически связанный тритий (ОВТ), тритированные биохимические субстраты (включая предшественников ДНК), нерастворимые соединения и тритированные газы. В природе тритий образуется в процессе взаимодействия частиц космических лучей с элементами, содержащимися в атмосфере, в основном, нейтронов с азотом. Кроме этого, тритий является продуктом деятельности атомных реакторов; причем больше всего трития образуется в тех реакторах, где используется тяжелая вода (оксид дейтерия). Тритий используется также в некоторых отраслях промышленности, например, при разведке нефти и газа, в диагностических медицинских целях. Кроме того, не исключается выброс трития во время радиационных аварий.

Существует ряд причин, по которым биологические эффекты трития вызывают особый интерес:

- из-за низкой энергии тритий характеризуется низкой радиотоксичностью и, следовательно, регламентирующие пределы выбросов в окружающую среду достаточно высокие (обычно порядка ТБк), что вызывает опасения со стороны населения;
- тритий легко инкорпорируется в органические молекулы (в т. ч. ДНК), которые участвуют в обмене веществ внутри организма;
- продолжается спор по поводу применения коэффициента качества излучения, равного 1, предлагаемого МКРЗ в целях защиты. Существуют весомые доказательства того, что ОБЭ излучения от инкорпорированного трития имеет значение ≥ 2 .

Обычно риск, возникающий вследствие воздействия внутренних эмиттеров, сложнее оценить, чем риск при внешнем облучении. Во-первых, значения доз облучения на различные органы и ткани имеют большую неопределенность, т.к. они зависят от физических и химических характеристик радионуклида, путей поступления в организм человека, его метаболизма и распределения в органах и тканях. Во-вторых, поглощенные дозы от инкорпорированного

трития не могут быть измерены непосредственно, а рассчитываются на основе измерений в биологических образцах (например, определение трития в моче) на основе биокинетических моделей, которые подробно описаны в отчете НКДАР.

Ранее Комитетом было рекомендовано ответить на вопрос: являются ли биокинетические и дозиметрические модели, предлагаемые МКРЗ, разумно обоснованными? МКРЗ рекомендует применять три основные биокинетические модели для оценки дозы облучения от инкорпорированного трития:

- НТО модель — при поступлении тритиевой воды или других тритированных соединений, включая элементарный водород и метан, которые частично преобразуются в НТО после попадания в организм;
- ОВТ модель — при поступлении органических соединений трития или некоторых органических тритированных соединений;
- модель при ингаляции нерастворимых форм, например, металлических.

В отчете представлен большой раздел, посвященный результатам экспериментальных исследований внутреннего облучения от инкорпорированного трития. Показано, что тритий, как и другие источники излучений, может вызывать гибель клеток, влиять на развитие эмбриона и плода, индуцировать канцерогенные, генетические и репродуктивные (бесплодие) эффекты. Высокие дозы облучения тритием, например, в форме НТО или ^3H -тимидина, также могут приводить к развитию острого лучевого синдрома и повышать риск развития рака у животных в экспериментальных условиях.

В отдельной главе отчета представлен обзор литературных данных по ОБЭ бета-излучения трития как для детерминированных, так и стохастических эффектов. В этих исследованиях ОБЭ варьирует от 0,7 до 2,6 (относительно рентгеновского) и от 1,5 до 5 (относительно гамма-излучения). В соответствии с ожиданиями, есть значительные расхождения оценок ОБЭ, полученных на основе определенного набора экспериментов в зависимости от выбора эталонного облучения, исследуемых биологических эффектов и условий облучения.

Также Комитет обобщил результаты эпидемиологических исследований, включающих работников, подвергшихся облучению тритием, их потомков и населения, проживающего рядом с ядерными предприятиями. Была проведена оценка нескольких авторитетных обзоров, опубликованных в научной литературе. Однако на сегодняшний день ни одно исследование в когорте людей не показало, что облучение тритием увеличивает риск заболеваемости раком

или частоты врожденных пороков. При этом важно отметить, что облучению тритием в нескольких странах (таких как Россия, Канада, Великобритания, США, Франция) подверглось ограниченное число работников. В целом имело место облучение в низких дозах. В связи с этим маловероятно, что последующие эпидемиологические исследования отдельных групп этих работников позволят корректно оценить риск эффектов вследствие облучения тритием. Однако кооперативное исследование, включающее объединенные данные нескольких стран, может позволить набрать необходимую статистическую силу и оценить риск раковых и нераковых эффектов внутреннего облучения от инкорпорированного трития.

Несмотря на то, что по сравнению с предыдущей версией отчет существенно улучшился и представляет собой практически завершенный документ, Комитет высказал ряд замечаний и рекомендовал следующее:

- объяснить, почему для анализа выбраны тритий и уран;
- указать, какие внутренние эмиттеры будут рассмотрены в будущем, т.к. после аварии в Японии большой интерес вызывают эффекты облучения радиоактивным йодом и цезием;
- уточнить макро- и микрораспределение трития в организме;
- включить дополнительную информацию о биологических механизмах развития радиационно-индуцированных эффектов внутреннего облучения от инкорпорированного трития.

Кроме того, Комитет отметил, что раздел, посвященный эпидемиологическим исследованиям, требует переработки и критического анализа исследований с указанием их ограничений, главным образом, по оценкам доз облучения от инкорпорированного трития и их неопределенностей. В целом, как следует из материала отчета, имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические данные являются очень слабой доказательной базой для ответа на вопрос о риске для здоровья работников и населения от внутреннего облучения за счет инкорпорированного трития. По этой причине рекомендовано четко и ясно определить требования к исследованиям, которые необходимо провести в будущем для того, чтобы улучшить наши знания о влиянии трития на здоровье.

В последние годы общественность также беспокоит вопрос о риске последствий, вызванных облучением ураном, который в различных количествах присутствует в почве, камнях, воде, а также продуктами его деления. Кроме того, небольшое количество урана поступает в окружающую среду в результате деятельности человека при добыче урановой руды, производстве атомной энергии и атомного оружия.

Поэтому данный отчет имеет практическую значимость для обеспечения радиационной защиты персонала, вовлеченного в ядерно-топливный цикл, и населения, проживающего вблизи радиационно-опасных объектов, с целью получения оценки риска облучения населения страны от природного урана и продуктов его деления.

По сравнению с предыдущей версией отчет значительно увеличился по объему, добавлено много новой информации по химической токсичности урана и биологическим эффектам действия нуклида. К сожалению, радиационная составляющая действия урана отражена явно недостаточно. Это связано с тем, что за подготовку отчета, по-видимому, отвечают специалисты, которые не являются ведущими учеными в области инкорпорированных радионуклидов. Они просто не справились с таким сложным нуклидом, как уран, который обладает не только радиационной, но также и химической токсичностью.

Основными недостатками отчета в настоящее время, по мнению членов Комитета, являются:

- использование разных единиц измерения — одни данные представлены в мг/кг (мера химической токсичности), другие в Бк/кг (радиационная токсичность). Прямая связь между этими единицами измерения отсутствует, и потому данные невозможно сравнивать;
- в большинстве глав приведен огромный массив информации, но совершенно отсутствуют выводы;
- в главе о распределении урана в организме человека не приведены данные по ингаляционному поступлению нуклида;
- в главе о токсичности не рассматривается радиационный фактор;
- в главе, посвященной эпидемиологическим исследованиям, отсутствует информация о методах оценки доз внутреннего облучения для работников, контактировавших с соединениями урана. Собственно эпидемиологические исследования проведены на небольших когортах персонала и их статистическая мощность мала.

Важно отметить, что главы, посвященные оценке риска и неопределенностям, не готовы. В результате обсуждения было сделано заключение, что данный раздел отчета нуждается в серьезной переработке. Для коренной переработки структуры документа, интерпретации доступной информации по дозиметрии и воздействиям на здоровье от инкорпорированного урана необходимо привлечь компетентных специалистов в области радиобиологии и радиационной защиты.

Документ R.705 «Эпидемиологические исследования воздействия на население природного и техногенного облучения при низких мощностях доз»

Документ начал разрабатываться исходя из значительного интереса к потенциальным рискам злокачественных новообразований при длительном воздействии ионизирующих излучений с низкой мощности дозы [2]. В рамках проекта проводится сравнительный анализ канцерогенного риска (сходные опухоли и лейкозы) в нескольких когортах, члены которых подвергались длительному радиационному воздействию (жители прибрежных сел реки Течи, регионов с повышенным естественным радиационным фоном — штата Керала, Индия и провинции Янцзян, Китай). В соответствии с критериями включения в анализ (когортное исследование населения, наличие индивидуальных доз облучения и др.) из последующего анализа была исключена когорта жителей радиоактивно-загрязненных зданий на Тайване. Подготовлен новый раздел по жителям Семипалатинского региона.

Представленные результаты риска лейкозов при различных мощностях дозы демонстрируют сходные оценки избыточного относительного риска (ERR) на единицу дозы. Риск солидных опухолей, даже если воздействие при низкой мощности дозы было ассоциировано с увеличением их частоты, ниже, чем при воздействии с высокой мощностью дозы (когорта переживших атомные бомбардировки — LSS). Для населения реки Течи, где мощность дозы в период массированных сбросов радиоактивных отходов была во много раз выше, чем, к примеру, в штате Керала, Индия, ERR на 1 Гр имел сходные значение с таковым у пострадавших от атомных бомбардировок.

Несмотря на то, что была дана положительная оценка работы по подготовке обновленной версии документа R705, рекомендовано его доработать, особенно в плане точности эпидемиологических выводов, подчеркнув в отчете сохраняющиеся неопределенности эпидемиологических и дозиметрических данных для когорт жителей, проживающих в условиях повышенного естественного радиационного фона. Отмечено, что не все включенные в документ исследования имеют равную эпидемиологическую значимость. В качестве примера были приведены данные по р. Тече, которые хотя и продемонстрировали принципиальную возможность учащения раков при низкоуровневом воздействии, но также подпадают под многие методологические ограничения.

Документ R.706 «Совершенствование оценок доз медицинского облучения»

Актуальность данной работы обусловлена тем, что в настоящее время дозы медицинского облучения вносят существенный вклад в суммарную годовую дозу облучения населения. На 61-й сессии НКДАР был заслушан отчет о ходе выполнения стратегической программы по оценке доз облучения в диагностических и лечебных целях на основании данных, полученных в результате опроса. Для сбора дозиметрической информации была разработана специальная анкета UNSCEAR Medical Exposure Survey и создана он-лайн платформа для сбора заполненных вопросников. Проведенная работа потребовала усилий многих международных и национальных организаций. Секретариат НКДАР активно сотрудничал с ВОЗ, Евросоюзом, Международной ассоциацией по радиационной защите (IRPA), другими региональными и европейскими организациями.

Был согласован ряд вопросов с национальными министерствами здравоохранения, учтен опыт исполнителей европейского проекта DoseDataMed II (http://ddmed.eu/about_ddm2), обновлены вопросники, стандартизованы классификация и терминология, разработаны четкие инструкции с примерами, как заполнять анкету. Информация о вопроснике НКДАР и платформе для сбора данных он-лайн была распространена во время работы региональных конгрессов IRPA.

Секретариат НКДАР планирует продолжить сотрудничество с МАГАТЭ по сбору дозиметрических данных по лучевой терапии и ядерной медицине. В 2014 г. секретариат НКДАР совместно с ВОЗ и IRPA провел в Малайзии и Швейцарии два совещания по обучению представителей государств, заинтересованных в предоставлении данных с использованием он-лайн платформы НКДАР. Тестирование работы платформы началось в марте 2014 г. Малайзия и Швейцария, которые приняли в нем участие, затем сообщили о результатах тестирования функциональности он-лайн платформы и о необходимости создания более подробных инструкций, касающихся собираемой информации, а также руководства, как использовать платформу.

Предполагается, что полученные данные и дополнительная информация будут храниться в архиве на странице конкретной страны. В дальнейшем электронная платформа будет использована для размещения результатов оценки медицинского облучения. Обсуждался вопрос о возможном практическом использовании собираемой информации, а также о корректности оперирования коллективными эффек-

тивными дозами для прогнозирования медицинских последствий.

Из-за большой работы, связанной с аварией в Фукусиме, начало сбора дозиметрической информации по медицинскому облучению было отложено, планируется начать сбор в сентябре 2014 г. и завершить в конце 2015 г.

Организационные вопросы

В рамках заседаний представителей стран участников НКДАР рассматривались следующие организационные вопросы: состояние дел по подготовке публикаций НКДАР, бюджет, работа с общественностью, уроки деятельности НКДАР последних лет, руководящие принципы деятельности Комитета, структура Исполнительного комитета НКДАР ООН, выбор заместителя председателя НКДАР и репортера на 61-ю сессию, будущая программа исследований, отчет Генеральной Ассамблеи ООН и другие.

Для рассмотрения Комитета были поданы 6 новых заявок, из которых две касаются продолжения наблюдений и анализа данных о состоянии здоровья персонала и населения после аварии на АЭС Фукусима. Предложения были представлены японской и немецкой делегациями и содержат элементы дублирования в контексте сбора информации по дозам и эффектам. Рекомендовано тесно скоординировать эти проекты или даже их объединить в один проект. Немецкая делегация также представила проект, посвященный оценке селективного риска у облученных людей (по результатам обсуждения данный проект рассматривается как приоритетный), французская — по оценке риска вторичных опухолей после радиотерапии, польская — по эффектам малых доз радиации. Проект белорусской делегации, направленный на анализ эффектов электромагнитных излучений, не рассматривался, т.к. не соответствует задачам НКДАР.

Обсуждена новая структура НКДАР ООН — Исполнительный комитет (ИК). Целью ИК является усовершенствование и своевременное и эффективное выполнение рабочей программы НКДАР в соответствии с мандатом и принципами НКДАР, решениями Комитета и резолюциями Генеральной Ассамблеи в межсессионный период. Функции ИК включают:

- решение срочных вопросов, связанных с подготовкой документов НКДАР и рабочей программой, которые требуют немедленного рассмотрения НКДАР между сессиями;
- координация деятельности делегаций, участвующих в проведении экспертных оценок и подготовке документов НКДАР;

- контроль уровня создаваемых НКДАР документов и участие при необходимости в их корректировке;
- консультации Комитета по вопросам разработки рабочей программы НКДАР;
- утверждение экспертов, назначаемых представителями НКДАР на конференциях и совещаниях.

Членами ИК будут являться председатель НКДАР (председатель ИК), три заместителя председателя, репортер, ученый секретарь НКДАР и бывший председатель НКДАР. Члены ИК будут выбираться из числа представителей делегаций и их заместителей, обладающих научной и технической компетенцией и опытом работы в областях, связанных с деятельностью НКДАР, а также с учетом географического распределения. Как и ранее, представители стран, имеющих ядерное оружие, не могут входить в состав ИК. Члены ИК будут избираться на двухлетний период. Председатель НКДАР будет отчитываться о деятельности ИК в рамках ежегодных предсессионных консультаций с представителями делегаций.

Важно отметить, что в прошлом году был опубликован отчет НКДАР «Эффекты облучения у детей» [3], а в апреле текущего года опубликован отчет «Уровни и эффекты облучения, обусловленного ядерной аварией после Великого восточно-японского 2011 г. землетрясения и цунами» [4]. В связи с внеплановой работой по анализу последствий аварий на АЭС в Фукусиме, другие отчеты, законченные в 2012 г. [5], пока не опубликованы.

На заключительном пленарном заседании 61-й сессии НКДАР ООН были подведены итоги работы Рабочей Группы и подгрупп, а также принят за основу проект доклада Комитета, который планируется представить на сессии Генеральной Ассамблеи ООН осенью 2014 г. Следующая 62-я сессия НКДАР состоится в Вене с 1 по 5 июня 2015 г.

Заключение

С 20 по 25 июля 2014 г. прошла 61-я сессия НКДАР ООН, на которой были обсуждены 5 научных отчетов, программа будущих исследований и организационные вопросы деятельности Комитета. Научные отчеты обсуждались на Рабочей Группе и в подгруппах. Констатирована задержка выполнения планов работы и публикаций отчетов НКДАР ООН в связи с внеплановой работой по проекту «Уровни и эффекты облучения, обусловленного ядерной аварией после Великого восточно-японского 2011 г. землетрясения и цунами». Текущая работа над отчетами по методологии оценки облучения человека вследствие радиоактивных сбросов, радиационному облучению при производстве электроэнергии и биологическим эф-

фактам внутреннего облучения признана приоритетной. Принято решение о создании Исполнительного Комитета, выборы членов которого состоятся на 62-й сессии НКДАР ООН.

Российская делегация готовит 2 заявки («Оценка радиационного воздействия на биоту объектов атомной энергетики», «Проблемы радиационной безопасности и радиозэкологии при энергопроизводстве на быстрых реакторах и замыкании ядерного топливного цикла»). Работа находится на стадии подготовки первичных заявок в секретариат НКДАР ООН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крышев И.И., Рязанцев Е.П. Экологическая безопасность ядерно-энергетического комплекса России. — М.: ИздАТ, 2010, 495 с.
2. Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Аклеев А.В. и соавт. О работе 60-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) (Вена, 27–31 мая 2013 г.). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 5, С. 62–73.

3. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2013. Report to the General Assembly. Scientific annex B. Effects of radiation exposure of children. — New York: United Nations, 2013, **2**, 269 pp.
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2013. Report to the General Assembly. Scientific annex A. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 Great East-Japan earthquake and tsunami. — New York: United Nations, 2014, **1**, 311 pp.
5. Киселев М.Ф., Азизова Т.В., Аклеев А.В. и соавт. О работе 59-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) (Вена, 21–25 мая 2012 г.). // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2012, **57**, №5, С. 11–19.

Поступила: 10.09.2014

Принята к публикации: 15.09.2014

Р.В. Ставицкий, Л.А. Лебедев, А.Л. Лебедев, А.Ю. Смыслов.
Количественная оценка гомеостатической активности здоровых и больных людей. — М.: ГАРТ, 2013, 130 с.

R.V. Stavitskiy, L.A. Lebedev, A.L. Lebedev, A. Yu. Smyslov.
Quantity evaluation of homeostatic activity of healthy and sick men. — Moscow, 2013, 130 c.

Книга подготовлена группой высококвалифицированных специалистов различного профиля под ред. проф. В.А. Солодкого. В ней предпринята попытка оценить состояние здоровья, а также реакцию организма человека на ряд заболеваний и терапевтических вмешательств с помощью моделирования совокупности ряда показателей деятельности органов и систем.

В качестве таковых использовались показатели крови, функции органов дыхания, кровообращения, деятельности некоторых секреторных систем и прочих. Эти попытки потребовали привлечения сложного математического аппарата. Они призваны дополнить обычные суждения о состоянии здоровья и реакции человека на те или иные вмешательства показателями ответа совокупности деятельности этих неспецифических систем гомеостаза. Так, например, при оценке эффекта лечения злокачественных новообразований наряду с прямым результатом подавления опухолевого роста полезно оценить и происходящие одновременно изменения качества жизни. Значимость последних выявляется как в более ранние, так и в поздние сроки наблюдения, что позволяет выделить некоторые диапазоны доз, вызывающие эти сдвиги.

Исследовались указанные совокупные показатели у практически здоровых и больных людей, классификация которых проводилась на основе частоты выявленных изменений (20–100 %) соответствующей группы. Из онкологических заболеваний были обследованы лица с опухолями молочной железы, мочевого тракта, периферическим раком легкого, раком простаты, кожи.

Выделены диапазоны доз, вызывающие лишь преходящие указанные сдвиги у ограниченного числа пациентов 0,1–0,3 Гр. Следующий диапазон доз 0,3–1,0 Гр вызывает изменения у части людей преимущественно в ранние сроки в виде преходящих, но уже клинически определяемых сдвигов. Дозы 1,0–4,0 Гр, как правило, не вызывают необратимых глубоких изменений в неспецифических системах гомеостаза в практике лучевой терапии. Фракции доз до 5,0–7,0 Гр являются уже более значимыми в прогнозе ранних и поздних осложнений.

Выбор условий облучения определяется стадией патологического процесса, первичным распространением опухолевого процесса, а также некоторыми другими показателями конкретного пациента (возраст, сопутствующие заболевания).

Указывается, что сведения о прямом эффекте химиолучевого лечения во всех случаях должны быть дополнены значимыми сведениями о показателях гомеостаза, изменения которых сопутствуют человеку на протяжении всей его жизни.

Выделяются дозы, вызывающие развитие детерминированных эффектов (иногда они неправильно называются детерминированными дозами), и дозы, создающие значимую вероятность стохастических эффектов.

Подобное дополнение в оценке исходного состояния здоровья и его изменения под влиянием тех или иных мероприятий или патологических процессов представляет большой интерес для широкого круга специалистов.

В первую очередь, это относится и к углубленному анализу механизма действия и эффективности лучевой и химиотерапии. Они необходимы для совершенствования ее планирования. Углубленный анализ показывает, что то, что ранее принималось за особенности радиочувствительности, представляют собой очевидные ошибки в планировании лечебных мероприятий, которые вызывают указанные эффекты.

Дискуссионным является выбор совокупности конкретных показателей ряда органов и систем. Вероятно, при совершенствовании в дальнейшем методов исследования, набор этих показателей может существенно измениться. В специальной таблице даны полученные ныне сведения о диапазонах доз для различных органов и систем, вызывающих как непосредственные эффекты воздействия на их регенерирующие клеточные структуры, так и неспецифические эффекты в других функционирующих системах, иногда значительной зрелости. В первую очередь это касается некоторых эндокринных образований (гипофиз, щитовидная железа), так и систем регуляции иммунитета и нервной деятельности.

Книга рекомендуется широкому кругу специалистов, работающих в области медицинской радиологии, защиты от излучений и изучающих физиологический гомеостаз различных групп профессионалов и населения, которые в той или иной совокупности имеют факторы риска.

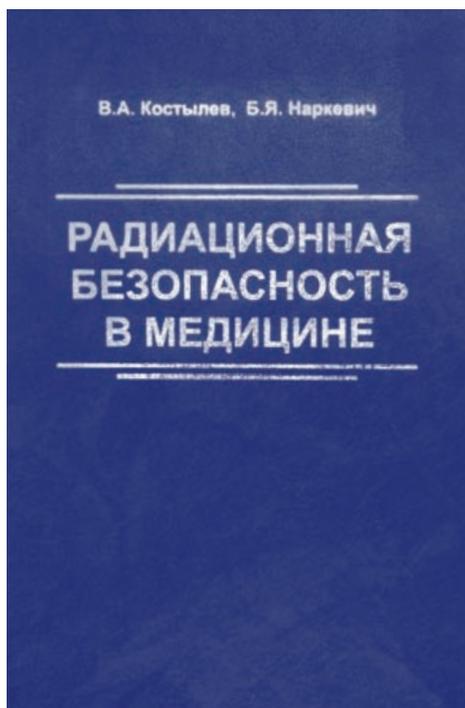
Член-корр. РАН А.К. Гуськова

Поступила: 11.06.2014

Принята к публикации: 18.06.2014

В.А. Костылёв, Б.Я. Наркевич.
Радиационная безопасность в медицине. Учебное пособие. —
М.: АМФ–Пресс, 2014, 200 с.

V.A. Kostylev, B.Ya. Narkevitch.
Radiation Safety in Medicine. Training manual. —
Moscow, 2014, 200 pp.



Учебное пособие представляет собой переработанное и существенно расширенное издание учебного пособия «Основы обеспечения радиационной безопасности в медицине» от 2006 года. В нем представлены основные принципы, методы и средства для обеспечения радиационной безопасности при проведении диагностических и терапевтических процедур с источниками ионизирующих и неионизирующих излучений. Изложены исходные предпосылки для решения проблем радиационной безопасности в медицине, описана регламентация медицинского и профессионального облучения. Рассмотрены принципы и технологии безопасного выполнения радиологических процедур в лучевой терапии, ядерной медицине и рентгенологических исследованиях для пациентов, персонала, населения и окружающей среды, а также профилактики и устранения последствий радиационных аварий в подразделениях лучевой диагностики и лучевой терапии. Аналогичное рассмотрение выполнено для медицинских применений лазерной техники, ультразвука, магнитного резонанса и электромагнитных воздействий.

Учебное пособие предназначено: для студентов физических факультетов университетов и вузов инженерно-физического профиля, специализирующихся в области медицинской физики; для студентов и ординаторов медицинских вузов, специализирующихся по медицинской радиологии; для медицинских физиков и врачей-радиологов в рамках последиplomного образования по тем же специальностям.