

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

2015

Том 60

№ 4

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года

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

Москва

Медицинская радиология и радиационная безопасность Medical Radiology and Radiation Safety

Научный журнал Scientific Journal

Издатель:

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 В.Б. Назаров

Заместитель главного редактора А.С. Самойлов (оперативное руководство)

Редакционная коллегия (по рубрикам журнала):

Радиационная биология: А.А. Вайнсон (выпускающий редактор), П.К. Казымбет, А.Н. Котеров, В.А. Саенко

Радиационная безопасность: Р.М. Алексахин, С.С. Алексанин, М.И. Балонов, Л.А. Ильин, И.П. Коренков

Радиационная медицина: А.Ю. Бушманов, С.И. Иванов, А.В. Рожко, Г.М. Румянцева

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: И.А. Гусев, С.М. Шинкарев

Зарубежные связи: В.Б. Назаров, 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

Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>

Подписано в печать 26.06.2015. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 10,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2015

- РАДИАЦИОННАЯ
БИОЛОГИЯ
- 5 **К теории радиационного поражения и восстановления**
С.В. Осовец
- 12 **Радиационно-индуцированные и возрастные изменения
нейронов мозжечка**
В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Сгибнева, Н.В. Маслов
- РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ
- 19 **Расчетные исследования прогнозных значений поглощенных доз
для оценки безопасности радиофармацевтического препарата
⁶⁸Ga-цитрат**
А.С. Лунев, О.Е. Клементьева, Г.В. Кодина
- 27 **Обеспечение радиационной безопасности при амбулаторном режиме
применения терапевтических радиофармпрепаратов**
Б.Я. Наркевич, Ю.В. Лысак
- 36 **Исследование радиационных факторов при газодинамических испытаниях
в РФЯЦ ВНИИТФ**
А.Л. Полюдин, Р.И. Юсупов
- РАДИАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА
- 43 **Риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний
в когорте работников ПО «Маяк»: 1948–1982**
Т.В. Азизова, Р. Хэйлок, М.Б. Мосеева, М.В. Пикулина, Е.С. Григорьева
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- 62 **Моделирование температурных полей в костной ткани позвонков
при стабилизирующей вертебропластике**
*Н.К. Вознесенский, Н.В. Богданов, С.Л. Дорохович, Ю.Г. Забарянский,
Ю.А. Кураченко, Е.С. Матусевич, В.А. Левченко, Ю.С. Мардынский,
Н.Н. Вознесенская*
- ОБЗОР
- 71 **Лучевая терапия лимфомы Ходжкина: от «радикальной программы»
лечения до современных технологий**
А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина
- ДИСКУССИЯ
- 81 **Алгоритм контрольного МСКТ-исследования органов брюшной полости
у пациентов, находящихся в процессе химиотерапии**
Н.И. Лебедев, М.В. Осипов, Е.В. Синяк, Е.П. Фомин
- ХРОНИКА
- 87 **Конгресс Российской ассоциации радиологов,
5–7 ноября 2015 года**
- НОВЫЕ КНИГИ
- 88 **Л.А. Ильин, Л.М. Рождественский, А.Н. Котеров, Н.М. Борисов.
Актуальная радиобиология: курс лекций. —
М.: Издательский дом МЭИ, 2015**

CONTENTS № 4 – 2015

RADIATION BIOLOGY	5	Revisiting the Theory of Radiation Injury and Recovery <i>S.V. Osovets</i>
	12	Radiation-Induced and Age-Related Changes in Cerebellar Neurons <i>V.P. Fyodorov, O.P. Gundarova, N.V. Sgibneva, N.V. Maslov</i>
RADIATION SAFETY	19	Computational Research of Prognosis Values of Absorbed Doses for Pre-Clinical Safety Evaluation of Radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-Citrate <i>A.S. Lunev, O.E. Klementyeva, G.E. Kodina</i>
	27	Radiation Safety in the Ambulatory Use of Therapeutic Radiopharmaceuticals <i>B.Ja. Narkevich, Yu.V. Lysak</i>
	36	Investigation of Radioactive Gas-Dynamic Factors in the Trials of Russian Federal Nuclear Center VNIIEF <i>A.L. Polyudin, R.I. Yusupov</i>
RADIATION MEDICINE	43	Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended Mayak Worker Cohort: 1948–1982 <i>T.V. Azizova, R. Haylock, M.B. Moseeva, M.V. Pikulina, E.S. Grigorieva</i>
RADIATION THERAPY	62	The Modeling of Temperature Fields in Vertebra Bone at Stabilizing Vertebroplasty <i>N.K. Voznesensky, N.V. Bogdanov, S.L. Dorohovich, Yu.G. Zabaryansky, Yu.A. Kurachenko, Eu.S. Matusevich, V.A. Levchenko, Yu.S. Mardynsky, N.N. Voznesenskaya</i>
REVIEW	71	Radiation Therapy of Hodgkin’s Lymphoma: From “Radical Program” of Treatment to Modern Technologies <i>A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina</i>
DISCUSSION	81	An Algorithm of the Abdominal Multislice CT Study in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy <i>N.I. Lebedev, M.V. Osipov, E.V. Sinyak, E.P. Fomin</i>
CHRONICLE	87	Congress of the Russian Association of Radiologists, 5-7 November 2015
NEW BOOKS	88	L.A. Ilyin, L.M. Rozhdestvenskiy, A.N. Koterov, N.M. Borisov. Current Radiobiology: Lectures. – Moscow, 2015

С.В. Осовец**К ТЕОРИИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ****S.V. Osovets****Revisiting the Theory of Radiation Injury and Recovery**

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка альтернативного подхода (по отношению к теории Блэра–Дэвидсона) для количественного описания процессов радиационного поражения и восстановления на основе общих радиобиологических закономерностей, характерных для детерминированных эффектов.

Результаты: На основании количественных закономерностей, характерных для детерминированных эффектов, найдено новое распределение для вероятности восстановления (U) в процессе облучения организма млекопитающих:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1+8T/T_{1/2}} - 1),$$

где T — продолжительность облучения, $T_{1/2}$ — период полувосстановления в процессе облучения. Величина U меняется в пределах от 0 до 1 при изменении аргумента T в пределах от 0 до $T_{1/2}$. Как следствие полученного распределения, получена формула для расчета остаточной дозы D_e (чистое поражение) при двукратном внешнем облучении:

$$D_e = D[1 - \frac{1}{4}(\sqrt{1+8t/t_{1/2}} - 1)]$$

здесь D — доза первоначального облучения, t — величина временного интервала между двумя последовательными облучениями, $t_{1/2}$ — период полувосстановления после облучения. Предлагаемое соотношение между D_e и t получено в предположении, что математическая форма описания процесса восстановления в период облучения и пострadiационный период не меняется. Найдено также новое соотношение между медианной дозой D_{50} и временем облучения T :

$$D_{50} = \frac{1}{2}[\theta_\infty + \sqrt{\theta_\infty^2 + 4\theta_1 T}]$$

здесь θ_∞ и θ_1 — параметры математической модели. Полученные соотношения проверены на экспериментальных данных по острому рентгеновскому облучению мышей.

Выводы: На основе развития базовых математических моделей, используемых для количественного описания детерминированных эффектов, сформулирован и в значительной степени развит альтернативный подход к моделированию процессов радиационного поражения и восстановления организма млекопитающих по сравнению с классической теорией Блэра–Дэвидсона. Показано, что при внешнем облучении организма процесс восстановления происходит аналогично по математической форме, но с разной интенсивностью в период облучения и в пострadiационный период. Получены новые распределения и формулы, адекватно описывающие вышеуказанные процессы воздействия радиации на организм млекопитающих. Необходимо дальнейшее развитие теории с целью практических приложений в радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности.

Ключевые слова: теория Блэра–Дэвидсона, радиационное поражение и восстановление, внешнее облучение, детерминированные эффекты, математические модели

ABSTRACT

Purpose: To develop an alternative approach (regarding the Blair–Davidson theory) to quantitative description of radiation injury and recovery processes based on common radiobiological patterns typical for deterministic effects.

Results: Based on quantitative patterns of deterministic effects a new distribution of recovery potential (U) following a whole body irradiation of mammals was estimated:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1+8T/T_{1/2}} - 1)$$

where T was a duration of exposure, $T_{1/2}$ was a half recovery period during an exposure.

U value ranged from 0 to 1 with T value ranging from 0 to $T_{1/2}$. An equation of a residual dose D_e (absolute injury) at double external gamma exposure was derived:

$$D_e = D[1 - \frac{1}{4}(\sqrt{1+8t/t_{1/2}} - 1)]$$

where D was a dose from the first exposure event, t was a time interval between two sequential radiation exposures, $t_{1/2}$ was a half recovery period after the irradiation. A suggested relation between D_e and t was based on the assumption of the similarity of mathematical representations of recovery processes during irradiation and post-irradiation periods. Additionally, a new relationship between a median dose D_{50} and duration of exposure T was obtained:

$$D_{50} = \frac{1}{2}[\theta_\infty + \sqrt{\theta_\infty^2 + 4\theta_1 T}]$$

where θ_∞ and θ_1 were parameters of the mathematical model. The estimated relationships were tested using experimental data on acute X-ray irradiation of mice.

Conclusions: Based on the development of fundamental mathematical models used for quantitative description of deterministic effects, an alternative approach to modeling the processes of mammalian radiation injury and recovery was stated and considerably advanced compared to the original Blair–Davidson theory. Mathematical representations of recovery processes at external whole body exposure were shown to be similar, but the recovery rate for irradiation period differed from that for post-irradiation one. New distributions and equations were derived to provide an adequate description of the above mentioned ionizing radiation health effects in mammals. Further development of the theory is needed to practically apply it to radiology, radiobiology and radiation safety.

Key words: Blair–Davidson theory, radiation injury and recovery, external gamma-ray exposure, deterministic effects, mathematical models

Введение

Феноменологическая теория радиационного поражения и восстановления при внешнем облучении организма млекопитающих впервые была предложена в работе Г. Блэра [1] и затем подробно развита и модифицирована применительно к человеку в монографии Г. Дэвидсона [2].

В последующие несколько десятилетий (60–80-е гг. XX века) эта теория нашла широкое применение в многочисленных экспериментальных работах как зарубежных, так и отечественных авторов. В качестве примера можно сослаться на обобщающие монографии В.И. Корогодина [3] и И.Г. Акоева [4], которые были посвящены разработке проблемы пострадиационного восстановления при внешнем облучении. Помимо этого можно указать еще ряд книг [5–7] и учебник С.П. Ярмоненко по радиобиологии [8], в которые теория Блэра–Дэвидсона вошла как составная часть.

Исходными постулатами теории Блэра были следующие:

1. Общее лучевое поражение развивается пропорционально полученной дозе облучения

2. Процессы восстановления идут по экспоненциальному закону со скоростью пропорциональной величине поражения. При этом остается необратимая часть поражения, которая пропорциональна величине общей накопленной дозы.

Так как наиболее распространенный метод количественной оценки пострадиационного восстановления организма млекопитающих заключается в изучении чувствительности организма к повторному облучению в разные сроки после первоначального облучения, то согласно теории Блэра–Дэвидсона [2, 8], остаточную (эффективную) дозу D_e можно описать с помощью следующей формулы:

$$D_e = D[f + (1 - f)\exp(-\beta t)], \quad (1)$$

где D — доза первоначального поражения; f — необратимая доля поражения; $(1 - f)$ — доля обратимого лучевого повреждения; β — константа восстановления; t — время, прошедшее после первоначального облучения (число суток).

Следует отметить, что вклад Дэвидсона в развитие теории Блэра состоял в частичном обобщении (вместо постоянной интенсивности облучения, согласно постулату 1, он рассмотрел случай переменной интенсивности облучения), а также в детальном рассмотрении ритмов облучения (острый, хронический, фракционированный и т.д.).

К сожалению, теория Блэра–Дэвидсона в связи с развитием радиологии и радиобиологии в значительной мере потеряла свое влияние и осталась

в истории как первая феноменологическая теория радиационного поражения и восстановления при общем внешнем облучении организма человека или животных. Ее постулат о существовании необратимой части радиационного поражения (f) необходимо отчасти рассматривать критически, т.к. f является формальным параметром модели, который не измеряется, а *косвенно* (расчетным путем) учитывает процессы поражения в облученном организме. Помимо этого, закон об экспоненциальном характере пострадиационного восстановления, по-существу, постулирован Блэром и до сих пор является не доказанным и не опровергнутым [4]. Однако простота и удобство модели Блэра–Дэвидсона, при отсутствии до настоящего времени альтернативного подхода, позволяют успешно ее применять и в современных исследованиях [9–12].

Таким образом, несмотря на несомненную историческую и научную ценность количественных принципов Блэра и Дэвидсона все-таки необходим дальнейший поиск, позволяющий более точно и корректно учесть процессы поражения и восстановления, происходящие в облучаемом организме.

С другой стороны, после открытия *биологических* механизмов восстановления — репарации и пролиферации, развития теории риска для детерминированных эффектов, изучения молекулярных основ воздействия радиации на организм [13], глубокой и детальной разработки методов радиологии и радиационной безопасности [14] не существует феноменологической теории радиационного поражения и восстановления, которая представляла бы собой разумную альтернативу теории Блэра–Дэвидсона, была бы лишена недостатков последней и объясняла бы более широкий спектр эмпирических фактов.

Поэтому *целью настоящей работы* является попытка разработки альтернативного подхода (по отношению к теории Блэра–Дэвидсона) для количественного описания радиационного поражения и восстановления на основе общих радиобиологических закономерностей, характерных для детерминированных эффектов.

Математическое моделирование процессов радиационного поражения и восстановления

Так как летальные и нелетальные эффекты при остром или хроническом внешнем облучении относятся к типу детерминированных эффектов, то удобнее всего начать построение математических моделей на основе нашей предшествующей работы [15]. Кратко рассмотрим основные количественные характеристики и ограничения при описании детерминированных эффектов.

В настоящее время при оценке радиационных рисков детерминированных эффектов широко используется двухпараметрическая функция распределения Вейбулла:

$$R = 1 - \exp(-\ln 2(D/D_{50})^V) \quad (2)$$

здесь R — риск (вероятность) радиационного поражения; D — поглощенная доза излучения, V — параметр формы, определяющий крутизну функции риска; \dot{D}_{50} — медианная доза (обобщенное выражение), которое представляет собой медианную летальную дозу (LD_{50}), если изучаются летальные эффекты, и медианную эффективную дозу (ED_{50}), если рассматриваются нелетальные детерминированные эффекты.

Для описания зависимости D_{50} от мощности дозы при внешнем облучении в наших недавних работах [16–18] была предложена и затем использована в прикладных расчетах обобщенная модель, которая содержала пороговую точку (\dot{P}, \dot{D}_{50}). Эта модель имеет следующую математическую форму:

$$D_{50} = (D_{50} - \theta_{\infty})(P/P)^{\beta} + \theta_{\infty}, \quad (3)$$

где P — мощность дозы; β и θ_{∞} — положительные параметры модели, а \dot{P} и \dot{D}_{50} — пороговые значения мощности дозы и медианной дозы.

На рис. 1 представлена графическая иллюстрация модели (3), которая облегчает ее понимание.

Введение посредством модели (3) пороговой точки (\dot{P}, \dot{D}_{50}) имеет принципиальный характер для правильного описания зависимости D_{50} от мощности дозы.

Действительно, с увеличением мощности дозы ($P \rightarrow \infty$) из рис. 1 и формул (2) и (3) видно, что облучаемая биологическая система будет активнее реагировать на воздействие излучения (т.е. кривая «доза — эффект» будет иметь большую крутизну) и, с другой стороны, процессы восстановления, идущие в этой системе, будут подавляться значительно по сравнению с малыми мощностями доз. Так как любая биологическая система не может в силу инерционности мгновенно реагировать на внешнее воздействие, то с возрастанием мощности дозы величина D_{50} будет стремиться к своему предельному значению θ_{∞} . Первой моделью, учитывающей подобную асимптотику для зависимости D_{50} от мощности дозы была гиперболическая модель Скотта [19]:

$$D_{50} = \frac{\theta_1}{P} + \theta_{\infty}, \quad (4)$$

где θ_1 и θ_{∞} — положительные параметры модели. Данная модель вместе с Вейбулловской моделью риска легла в основу рекомендаций Национального совета по радиологической защите Великобритании (NRPB) по детерминированным эффектам [20], а

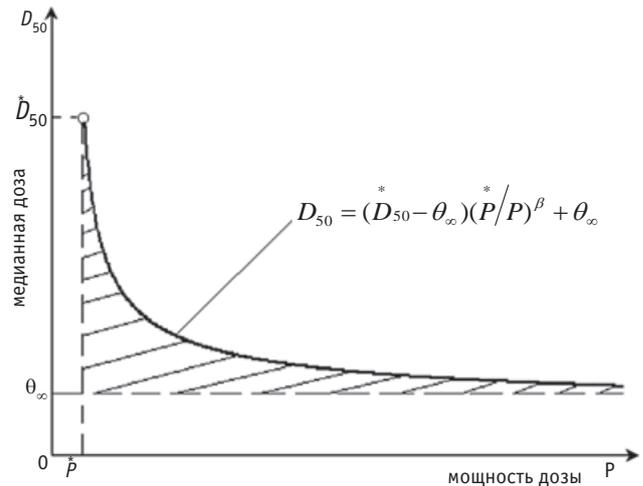


Рис. 1. Обобщенная модель с пороговой точкой (\dot{P}, \dot{D}_{50})

также была использована в нашей совместной работе по оценке риска смерти от гемопоэтического синдрома работников атомных предприятий [21].

С другой стороны, очевидно, что при уменьшении мощности дозы в облучаемой биологической системе процессы восстановления (по сравнению с процессами поражения) играют все большую роль, и в итоге при некотором пороговом значении мощности дозы \dot{P} медианная доза, характерная для изучаемого детерминированного эффекта, станет равной максимальному своему значению \dot{D}_{50} . Таким образом, постулируется, что существует пороговая точка (\dot{P}, \dot{D}_{50}), в которой процессы поражения и восстановления в облучаемой биологической системе уравновешены.

Из рис. 1 видно, что если бы в облучаемой биологической системе отсутствовали процессы восстановления, то при различных мощностях доз изменилась бы только продолжительность облучения ($T = \theta_{\infty}/P$), а величина D_{50} оставалась бы постоянной и равной предельному значению θ_{∞} . В реальности же за счет процессов восстановления величина D_{50} при уменьшении мощности дозы может значительно увеличиваться. Вклад восстановительных процессов показан на рис. 1 в виде заштрихованной области.

Следует также отметить, что при $\beta = 1$ обобщенная модель (3) с учетом соотношения $\theta_1 = (\dot{D}_{50} - \theta_{\infty})\dot{P}$ переходит в гиперболическую модель (4). На многочисленных экспериментальных и клинических данных было показано, что такое упрощение ($\beta = 1$) не снижает универсального характера обобщенной модели [22–24]. Если в этом случае записать обобщенную модель (3) в безразмерном виде:

$$\frac{D_{50} - \theta_{\infty}}{\dot{D}_{50} - \theta_{\infty}} = \frac{P}{\dot{P}}, \quad (5)$$

то можно ввести в рассмотрение величину $U = (D_{50} - \theta_\infty) / (\dot{D}_{50} - \theta_\infty)$, которую удобно назвать потенциалом восстановления (или вероятностью восстановления).

Действительно, из соотношения (5) следует, что при увеличении P ($P \rightarrow \infty$) значение U стремится к нулю, а при $P = \dot{P}$ потенциал восстановления будет равен единице. Следовательно, безразмерная форма записи обобщенной модели позволяет дать количественную оценку процессов восстановления, идущих в облучаемом биологическом объекте.

Далее в указанной выше публикации [15] было доказано, что пороговые точки \dot{P} и \dot{D}_{50} для обобщенной модели (3) при условии $\beta = 1$ определяются следующими простыми соотношениями:

$$\dot{P} = \theta_1 / 2\theta_\infty, \quad (6)$$

$$\dot{D}_{50} = 3\theta_\infty, \quad (7)$$

Таким образом, потенциал (вероятность) восстановления (см. формулу (5)) можно записать в более конкретном виде:

$$U = \frac{D_{50} - \theta_\infty}{2\theta_\infty} = \frac{\theta_1}{2\theta_\infty P}. \quad (8)$$

Помимо этого, если учесть, что при мощности дозы $P = 2\dot{P}$ вероятность восстановления U будет равной 0,5, а медианная доза $D_{50} = 2\theta_\infty$, что в качестве дополнительной характеристики для детерминированных эффектов удобно ввести понятие периода полувосстановления $T_{1/2}$ в процессе облучения биологической системы:

$$T_{1/2} = \frac{2\theta_\infty^2}{\theta_1}. \quad (9)$$

Величина, обратная периоду восстановления, характеризует в среднем скорость восстановления во время облучения, а также в пострадиационный период.

Полученные соотношения (1) ÷ (9) позволяют в качестве следующего шага построить альтернативный подход к теории Блэра–Дэвидсона. Рассмотрим такой подход более конкретно.

Из формулы (8) при условии $P = D_{50} / T$, где T — время облучения, следует, что $U = (\theta_1 T) / (D_{50} 2\theta_\infty)$ и $D_{50} = \theta_\infty (2U + 1)$. Откуда относительно U получаем квадратное уравнение:

$$2U^2 + U - \frac{\theta_1 T}{2\theta_\infty^2} = 0 \quad \text{или}$$

$$U^2 + \frac{1}{2}U - \frac{T}{2T_{1/2}} = 0, \quad (10)$$

где величина $T_{1/2}$ согласно формуле (9) есть период полувосстановления.

Решая квадратное уравнение (10) относительно U , находим зависимость вероятности восстановления от времени облучения:

$$U = \frac{1}{4}(\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}} - 1). \quad (11)$$

Легко проверить, что U — функция вероятности, т.к. при $T = 0$ $U = 0$; при $T = T_{1/2}$ $U = 0.5$ и при $T = 3T_{1/2}$ $U = 1$.

Дифференцируя левую и правую часть равенства (11) по переменной T , найдем функцию плотности вероятности восстановления:

$$f(T) = \frac{dU}{dT} = \frac{1}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}}. \quad (12)$$

Это новое распределение, ограниченное временным интервалом $[0; 3T_{1/2}]$.

Вычислим его основные характеристики — математическое ожидание m_T и дисперсию D_T .

$$m_T = \int_0^{3T_{1/2}} \frac{T}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}} dT = \frac{7}{6}T_{1/2}, \quad (13)$$

$$D_T = \int_0^{3T_{1/2}} \frac{T^2}{T_{1/2}\sqrt{1 + 8T/T_{1/2}}} dT - (m_T)^2 = \frac{139}{180}T_{1/2}^2. \quad (14)$$

Полезными дополнительными характеристиками являются следующие величины скоростей восстановления при различных значениях T :

$$\begin{cases} \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\max} = \frac{1}{T_{1/2}}, \text{ при } T = 0; \\ \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\text{сред}} = \frac{1}{3T_{1/2}}, \text{ при } T = T_{1/2}; \\ \left(\frac{dU}{dT}\right)_{\min} = \frac{1}{5T_{1/2}}, \text{ при } T = 3T_{1/2}. \end{cases} \quad (15)$$

Здесь обозначения *max*, *сред*, *min* относятся соответственно к максимальной, средней и минимальной скорости восстановления при конкретных значениях T .

Важным следствием модели (3) при $\beta = 1$ является соотношение между D_{50} и временем облучения:

$$D_{50} = \frac{1}{2} \left[\theta_\infty + \sqrt{\theta_\infty^2 + 4\theta_1 T} \right], \quad (16)$$

которое легко получить из (4) с учетом равенства $P = D_{50} / T$.

Полученные соотношения (10) ÷ (16) позволяют сформировать альтернативный подход (по сравнению с теорией Блэра–Дэвидсона) к процессам радиационного поражения и восстановления, не выходя за рамки современного математического моделирования рисков детерминированных эффектов.

Здесь следует отметить два важных момента, связанных с обобщением полученных результатов. Во-первых, все полученные результаты, относящиеся к медианной величине D_{50} (50%-ному квантилю), легко перенести на произвольный квантиль, т.к. из формулы (2) и (3) следует соотношение:

$$D_{\%} = \left[(D_{50}^* - \theta_{\infty}^*) (P/P)^{\beta} + \theta_{\infty} \right] \left[-\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right]^{\frac{1}{\beta}}, \quad (17)$$

где $D_{\%}$ — произвольный квантиль дозового распределения (2). В частности, при $R = 0,5$ получаем формулу (3) для D_{50} . При $R = 0,01$ или $R = 0,05$ получаются зависимости соответственно для 1 % или 5 %-ного квантилей, для которых справедливы (до коэффициента пропорциональности) все соотношения, как и для D_{50} .

Во-вторых, распределение $f(T)$ плотности вероятности восстановления U (см. (11) и (12)) можно обобщить с учетом $\beta \neq 1$ в формуле (3), но соотношения получаются в этом случае более сложными и записываются в неявном виде:

$$f(T) \frac{dU}{dT} = \left[\frac{\theta_1}{(\beta+1)\theta_{\infty}} \right]^{1/\beta} \frac{\beta U^{1-\frac{1}{\beta}}}{\theta_{\infty} [(\beta+1)U^2 + 1]}, \quad (18)$$

$$T = \theta_{\infty} \left[\frac{(\beta+1)\theta_{\infty}}{\theta_1} \right]^{1/\beta} U^{1/\beta} [(\beta+1)U + 1]. \quad (19)$$

Из формулы (19) видно, что для функции распределения U аргумент и переменная поменялись местами. Однако эту формулу легко проверить, задавая различные значения $T(0; T_{1/2}; 3T_{1/2})$ при условии $\beta = 1$ и вычисляя величину U . В результате убеждаемся, что формула (11) частный случай неявного соотношения (19), которое, в свою очередь, является решением уравнения (18).

В заключение данного исследования на конкретных примерах покажем практическую эффективность и применение полученных количественных соотношений.

В качестве первого примера воспользуемся результатами опыта по рентгеновскому облучению мышей, которые приведены в монографии Дэвидсона [2].

В этом эксперименте рассматривали 4 группы мышей. Первую группу подвергали однократному мгновенному облучению в смертельной дозе, и LD_{50} была найдена равной 518Р. Вторую, третью и четвертую группы подвергали сначала кратковременному облучению в дозе, равной половине LD_{50} . Затем через промежутки времени соответственно в 2, 10 и 20 дней животных этих групп подвергали второму облучению и определяли, какая общая доза приводит к смерти

50 %, т.е. определяли величину LD_{50} . Результаты опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость LD_{50} от условий облучения мышей [2]

Группа	Условия облучения	Общая доза (LD_{50}, p)
1	Однократное мгновенное	518
2	Двукратное, интервал 2 дня	563 (566)
3	Двукратное, интервал 10 дней	695 (669)
4	Двукратное, интервал 20 дней	736 (751)

Примечание:

В круглых скобках — расчетные значения общей дозы; LD_{50} — здесь и далее сокращенная запись величины $LD_{50/30}$

Из табл. 1 видно, что если не было процесса восстановления в облученном организме, то в каждом из этих случаев общая LD_{50} была бы равной 518Р, т.е. 50 %-ная смертность во второй, третьей и четвертой группах должна была бы произойти при втором облучении в дозе, равной 518 — 260 (первое облучение) = 258Р, а не 303, 435 и 476Р, как показал эксперимент. Этот пример четко показывает, как протекает процесс восстановления при двукратном облучении мышей с различными интервалами времени между первым и вторым облучением. В круглых скобках для 2, 3 и 4-ой групп приведены расчетные оценки общей дозы LD_{50} , полученные с учетом вероятности восстановления от поражения (с использованием формулы (11), в предположении что пострадиационное восстановление подчиняется по форме тому же самому закону, что и восстановление в процессе облучения, но просто идет с другой скоростью), полученного при первом облучении в дозе $D = 260$ Р. При этом также учитывался период полувосстановления ($t_{1/2} = 8$ дней) и величина интервала t между двумя облучениями.

Остаточную дозу D_e (чистое поражение), в отличие от формулы (1), определяли с помощью соотношения:

$$D_e = D \left[1 - \frac{1}{4} (\sqrt{1 + 8t/t_{1/2}} - 1) \right]. \quad (20)$$

Очевидно, что данная формула не содержит такого параметра, как необратимая доля поражения и не постулирует экспоненциальный характер пострадиационного восстановления. Из сравнения эмпирических и расчетных значений также видно хорошее согласие между теорией и экспериментом.

В качестве второго примера приложения полученных теоретических результатов попытаемся аппроксимировать с помощью формулы (16) эмпирическую зависимость между LD_{50} и продолжительностью рентгеновского облучения мышей [25].

Результаты расчетов представлены на рис. 2.

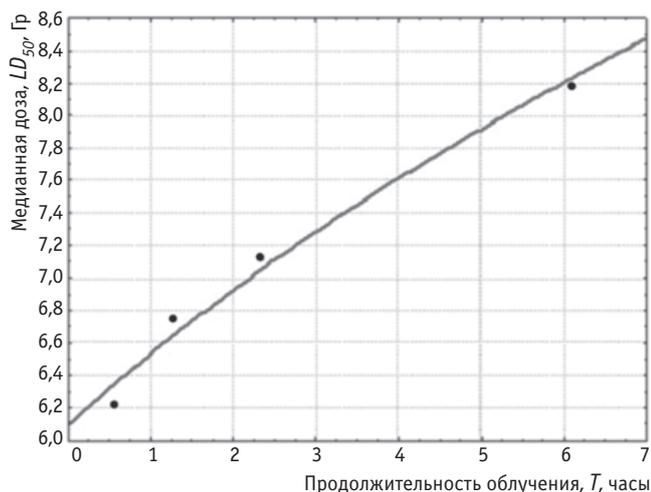


Рис. 2. Зависимость LD_{50} от времени облучения T

Из рис. 2 видно, что, несмотря на малое количество эмпирических точек, найденная зависимость LD_{50} от T статистически значима и имеет высокий коэффициент детерминации $R^2 = 0,982$, а ее параметры $\theta_{\infty} = 6,09 \pm 0,12$ Гр, $\theta_1 = 2,89 \pm 0,32$ Гр²/час также статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, на примерах двух наборов различных опытных данных по внешнему облучению животных (мышей) показана работоспособность и эффективность предлагаемого в работе феноменологического подхода по количественной оценке процессов радиационного поражения и восстановления.

Заключение

На основе развития базовых математических моделей, используемых для количественного описания детерминированных эффектов, сформулирован и в значительной степени развит альтернативный подход к моделированию процессов радиационного поражения и восстановления организма млекопитающих по сравнению с классической теорией Блэра–Дэвидсона. Показано, что при внешнем облучении организма процесс восстановления происходит аналогично по математической форме, но с разной интенсивностью в период облучения и в пострadiационный период. Получены новые распределения и формулы, адекватно описывающие вышеуказанные процессы воздействия радиации на организм млекопитающих. Таким образом, представленные результаты, наряду с существующей теорией Блэра–Дэвидсона, дополняют и развивают методы количественного описания процессов радиационного поражения и восстановления. Необходимо дальнейшее развитие теории с целью практических приложений в радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blair H.A. A formulation of the injury, life span, dose relations for ionizing radiations. 1 – Application to the mouse. 2 – Application to the guinea pig, rat, dog. — University of Rochester. Atomic Energy Commission Report UR-206, UR-207, 1952.
2. Дэвидсон Г.О. Биологические последствия общего гамма-облучения человека. — М.: Атомиздат, 1960, 108 с.
3. Корогодин В.И. Проблемы пострadiационного восстановления. — М.: Атомиздат, 1966.
4. Акоев И.Г. Проблемы постлучевого восстановления. — М.: Атомиздат, 1970, 368 с.
5. Акоев И.Г., Максимов Г.К., Мальшев В.М. Лучевое поражение млекопитающих и статистическое моделирование. — М.: Атомиздат, 1972, 97 с.
6. Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма. — Пушкино: Институт биологической физики АН СССР, 1975, 182 с.
7. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В. и соавт. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 200 с.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. шк., 2004, 549 с.
9. Petin V.G., Kim J.K., Zhurakovskaya G.P., Rassokhina A.V. Mathematical description of synergistic interaction of UV-light and hyperthermia for yeast cell. // J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2000, **55**, P. 74–79.
10. Petin V.G., Kim J.K., Zhurakovskaya G.P., Dergacheva I.P. Some general regularities of synergistic interaction of hyperthermia with various physical and chemical inactivating agents // Int. J. Hyperthermia, 2002, **18**, P. 40–49.
11. Petin V.G., Kim J.K. Survival and recovery of yeast cells after combined treatment with ionizing radiation and heat // Radiat. Res., 2004, **161**, P. 132–139.
12. Петин В.Г., Жураковская Г.П., Комарова Л.Н. Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. — М.: ГЕОС, 2012, 219 с.
13. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ, 2004, **1**, 992 с.
14. Радиационные поражения человека. — М.: Изд. АТ, 2001, **2**, 432 с.
15. Осовец С.В. Основные количественные характеристики и ограничения при моделировании детерминированных радиобиологических эффектов. // В сб.: «Источники и эффекты облучения работников ПО «МАЯК» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия, часть 4.» — ЮУрИБФ, Челябинский Дом печати, 2012, С. 142–152.
16. Осовец С.В. Математическое моделирование зависимости медианной дозы от мощности излучения.

- // Тезисы докладов научно-технической конференции «Дни науки-99». — Озерск: ОТИ МИФИ, 1999, **2**, С. 88–90.
17. *Осовец С.В., Скотт Б.Р.* Моделирование зависимости медианой дозы от мощности излучения. // IV съезд по радиационным исследованиям, Москва, 20–24 ноября 2001 г. Тезисы докладов. — М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2001, **IV**, С. 772.
 18. *Осовец С.В.* Фактор мощности дозы в оценке и моделировании детерминированных эффектов при внешнем облучении. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2005, **50**, № 3, С. 37–46.
 19. *Scott B.R., Habn F.F., McClellan R.D., Sellar F.A.* Risk estimators for radiation-induced bone marrow syndrome lethality in human. // Risk Anal., 1998, **8**, P. 393–402.
 20. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, 1996, **7**, No. 3, P. 1–31.
 21. *Scott B.R., Lyzlow A.W., Osovets S.V.* Evaluating the risk of death via the hematopoietic syndrome mode for prolonged exposure of nuclear workers to radiation at very low rates. // Health Phys., 1998, **74**, No. 5, P. 545–553.
 22. *Тяжелова В.Г.* О временной последовательности развития лучевой патологии. // В сб. «Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма». Научный центр биол. исследований. Институт биол. физики. — Пуццино. 1975, С. 136–149.
 23. *Jones T.D., Morris M.D., Young R.W.* Dose rate models for human survival after exposure to ionizing radiation. // In: Proceedings of ANS Topical Perspectives and Emergency Planning. Bethesda, M.D. September 15–17, 1986, P. 64–68.
 24. Framework of Emergency Response Intervention and Countermeasure Criteria IAEA, Vienna, Austria, July, 2004, 103 pp.
 25. *Даренская Н.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф.* Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения. — М.: Атомиздат, 1968, 375 с.

Поступила: 11.03.2014

Принята к публикации: 27.05.2015

В.П. Федоров, О.П. Гундарова, Н.В. Сгибнева, Н.В. Маслов
РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА

V.P. Fyodorov, O.P. Gundarova, N.V. Sgibneva, N.V. Maslov

Radiation-Induced and Age-Related Changes in Cerebellar Neurons

РЕФЕРАТ

Цель: Проследить изменения структурно-функциональной организации нейронов коры мозжечка на протяжении всего пострадиационного периода в сравнении с возрастным контролем.

Материал и методы: Белые беспородные крысы-самцы (270 особей), подвергнутые облучению на установке Hızatron (Чехословакия) γ -квантами ^{60}Co в дозах 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 Гр с мощностью дозы 0,5 Гр/ч. Материал забирали через 1 сут, 6, 12 и 18 мес после облучения. Рассматривали динамику тинкториальных свойств нейронов, их морфометрические показатели, содержание белка и нуклеиновых кислот.

Результаты: Соотношение различных типов нейронов у животных контроля изменяется на всем протяжении жизни и в целом отражает их функциональное состояние. К концу пострадиационного периода возрастало количество распадающихся нейронов. У облученных животных через сутки количество нормохромных нейронов снижалось при дозе 0,1 Гр. Через 6 мес наибольшее снижение количества нормохромных нейронов наблюдалось при дозах 0,1 и 1,0 Гр за счет увеличения нервных клеток с деструктивными изменениями. В конце пострадиационного периода количество нормохромных нервных клеток соответствовало возрастному контролю, а при дозе 0,5 Гр увеличивалось количество деструктивных клеток. В течение жизни как контрольных, так и облученных животных наблюдалось стохастическое изменение морфометрических показателей всех компонентов нейронов, особенно их тела и цитоплазмы и в меньшей степени за счет ядра и ядрышка. Содержание белка в нервных клетках, ядерной ДНК, РНК ядрышек после фазных изменений снижалось к концу наблюдения, а содержание РНК в цитоплазме нейронов снижалось незначительно.

Выводы: Нервная система обладает определенной чувствительностью к радиационному фактору. Выявленные изменения неспецифичны, протекают волнообразно и не имеют линейной зависимости от дозы и времени. Такие изменения обратимы и при определенных условиях на их основе могут возникать различные формы альтеративных или адаптационных изменений. Все виды изменений встречались как в контрольных, так и экспериментальных группах, отличаясь лишь процентным соотношением.

Ключевые слова: *нейроны, мозжечок, ионизирующее излучение, нейроморфологические эффекты*

ABSTRACT

Purpose: To explore the changes in the structural and functional organization of the cerebellar cortex neurons throughout the period of post-radiation in comparison with the age adjusted control.

Material and methods: White male rats (120 animals) irradiated on the Hızatron ^{60}Co γ -rays single dose of 0.1; 0.2; 0.5 and 1.0 Gy with a dose rate of 0.5 Gy/h. Material taken away by one day, 6, 12 and 18 months after irradiation. The dynamics of tinctorial properties of neurons, their morphometric parameters, amount of protein, and nucleic acids examined.

Results: The correlation between different types of neurons in animals of biological control has changed throughout life and generally reflected their different functional status. By the end of the period of post-radiation, the number of decaying neurons was increased. In irradiated animals the decrease of the number of normochromic neurons at a dose of 0.1 Gy was found day after the irradiation. In 6 months, the greatest decrease in the number of normochromic neurons was observed at doses of 0.1 and 1.0 Gy due to the increase of nerve cells with destructive changes. At the end of post-radiation period, the number of nerve cells corresponded to the age adjusted control, and to the increase of the number of destructive cells at a dose of 0.5 Gy. Within the life span of both the control and irradiated animals, the stochastic variation of morphometric parameters of all components of neurons was observed, especially in their bodies and in the cytoplasm, and to a lesser extent in the nucleus and nucleolus. The protein content in nerve cells, nuclear DNA, post-phase changed RNA nucleoli has been reduced at the end of the observation, and the RNA in the cytoplasm of neurons has decreased slightly.

Conclusion: The nervous system has certain sensitivity to the radiation factor. Revealed changes are reversible and, under certain conditions can cause various forms of alternative or adaptive changes. All kinds of changes occurred in both the control and experimental groups are different in percentage only.

Key words: *neurons, cerebellum, ionizing radiation, nejomorfologikal effects*

Введение

Проведенный анализ психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий, качества их жизни и профессионального долголетия показал значимую заинтересованность нервной системы в реакциях организма на действие малых доз ионизирующего излучения [1–5]. При этом остается неясной причина наблюдаемых психоневрологических расстройств: связано это с действием радиации

или является следствием психотравмирующих факторов, а также возрастными изменениями. Так как структурно-функциональное состояние нервной системы при воздействии ионизирующего облучения у человека в принципе не подлежит изучению [6], то выявить ее вклад в нарушение здоровья, определить наиболее радиочувствительные структуры и их дозозависимости в пострадиационном периоде объективно возможно только в экспериментах на животных. Только в этих условиях можно исключить

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж. E-mail: fedor.vp@mail.ru

N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, Russia. E-mail: fedor.vp@mail.ru

практически все посторонние влияния, оставив лишь радиационный фактор и использовать методики, неприемлемые для человека. О необходимости проведения экспериментов по изучению действия малых доз ионизирующего излучения на организм высказывается ряд исследователей [2, 7–9]. Правомочность таких исследований для последующей экстраполяции на человека доказана еще в пятидесятые годы школой Н.А. Краевского.

Материал и методы

Эксперимент спланирован и проведен в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины МО РФ. В его основу положены данные о лучевой нагрузке у военнослужащих-ликвидаторов аварии на ЧАЭС и состоянии их здоровья в ранние и отдаленные сроки пострadiационного периода.

Исследование выполнено на 270 половозрелых беспородных крысах-самцах в возрасте 4 мес (к началу эксперимента), что соответствует 27–28 годам возраста ликвидаторов-вертолетчиков. Животных подвергали облучению на установке Nizatron (Чехословакия) γ -квантами ^{60}Co со средней энергией 1,25 МэВ однократно в дозах 0,1, 0,2, 0,5 и 1,0 Гр с мощностью дозы 0,5 Гр/ч. Материал забирали через 1 сут. (это время, соответствующее возможной первичной реакции на облучение), 6 мес (возраст профессионального долголетия вертолетчиков 38–40 лет), 12 мес (пределный возраст для военнослужащих 45–50 лет), 18 и 24 мес пострadiационного периода, т.е. исследование проведено на полную продолжительность жизни животных. Каждой группе соответствовал адекватный возрастной контроль. Материал фиксировали в 10 %-ом растворе формалина, в смеси Карнуа, а также в 80 %-ом пропаноле. Объекты заливали в парафин и готовили срезы толщиной 6 мкм. Обзорные препараты окрашивали гематоксилином-эозином, структурно-функциональную организацию нейронов изучали на препаратах, окрашенных по Нисслию. Белок выявляли по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты (ДНК в ядрах, РНК в цитоплазме и ядрышках нейронов) — по методам Brache et Shea с соответствующим контролем РНК- и ДНКзой.

Для исследования взяты нейроны коры мозжечка, который, составляя всего 10 % массы головного мозга, включают в себя более половины всех нервных клеток. В радиобиологии эти нейроны, особенно клетки Пуркинье, считаются своеобразным индикатором чувствительности нервной системы к ионизирующему излучению. При анализе основное внимание уделялось таким радиационным мишеням как белок и нуклеиновые кислоты. Оценивалась также структурно-функциональная перестройка нейронов по тинкториальным и морфометрическим показате-

лям [9, 10]. Среди нейронов подсчитывали процент клеток с функциональными и деструктивными изменениями. Морфометрически определяли размеры нейронов, их цитоплазмы, ядер и ядрышек с последующим расчетом соответствующих индексов.

Содержание белка и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) оценивали по величине оптической плотности конечных продуктов гистохимических реакций в видимой части спектра с помощью компьютерной программы Image J. 36 b Wayne Rasband National Institutes of Health, USA. Статистическая обработка результатов исследований проводилась на компьютере программами Statistika 6.1, MS Excel 2007 и Math Cad 14, а также параметрических критериев, регрессионного анализа, определением прогноза их развития и экстраполяцией на человека.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что соотношение различных типов нейронов у животных биологического контроля изменяется на всем протяжении жизни (рис. 1). Видно, что через сутки после мнимого воздействия нормохромные клетки составляли $58,8 \pm 0,9$, гипохромные — $18,4 \pm 0,1$, гиперхромные — $15,0 \pm 0,1$ %, а количество нейронов с деструктивными изменениями суммарно составляло $8,4 \pm 5,6$ %. Через 6 мес количество деструктивных нейронов увеличивалось до $17,7 \pm 0,5$ %, а среди нормальных нервных клеток (нормо-, гипо- и гиперхромных) происходила перестройка за счет увеличения количества нейронов с повышенной функциональной активностью (гипохромных) и уменьшения нормохромных клеток. Количество нейронов со сниженной функциональной активностью (гиперхромных) практически не изменялось. Через 12 мес наблюде-

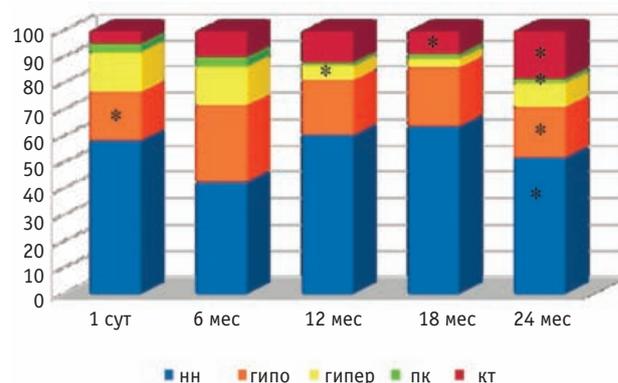


Рис. 1. Возрастная динамика соотношения типов нейронов контрольных животных. По оси абсцисс — сроки наблюдения; по оси ординат — типы клеток в % от общего их количества на площади; * — различия с начальными сроками достоверны
НН — нормохромные нейроны, ГИПО — гипохромные, ГИПЕР — гиперхромные, ПК — пикноморфные нейроны, КТ — клеточные тени

ния количество деструктивных нейронов снижалось и возрастало количество нормохромных клеток. В последующие сроки наблюдения количество нормохромных нейронов практически соответствовало исходному уровню, а количество гиперхромных достоверно снижалось ($p < 0,05$). К концу наблюдения заметно возрастало количество распадающихся нейронов до $19,8 \pm 0,7 \%$ ($p < 0,05$). Это происходило за счет уменьшения количества нормохромных клеток ($51,9 \pm 1,3 \%$). Среди измененных нейронов преобладали клетки в состоянии повышенной функциональной активности (гипохромные). Они составляли $19,1 \pm 0,03 \%$, а клеток в состоянии покоя (гиперхромные) было всего $9,1 \pm 0,1 \%$. Процентное соотношение нервных клеток группы животных возрастного контроля представлено на рис. 1. Видно, что в конце наблюдения у животных возрастного контроля происходит увеличение количества деструктивных нервных клеток за счет снижения количества нормохромных нейронов.

Соотношение типов нейронов облученных животных в пострadiационном периоде представлено на рис. 2. На диаграммах наибольший интерес пред-

ставляет динамика нормохромных нейронов. Через сутки после радиационного воздействия их количество снижалось только при дозе 0,1 Гр за счет увеличения количества клеточных теней. При дозах 0,2, 0,5 и 1,0 Гр количество нормохромных нейронов практически не изменялось. При дозе 0,2 Гр увеличивалось количество нейронов, находящихся в состоянии повышенной функциональной активности (гипохромных), а при дозах 0,5 и 1,0 Гр их количество становилось меньше чем в контроле, но увеличивалось количество нейронов, находящихся в состоянии покоя (гиперхромных).

Через 6 мес после начала эксперимента наибольшее снижение количества нормохромных нейронов наблюдалось при дозах 0,1 и 1,0 Гр за счет увеличения нервных клеток с деструктивными изменениями. При 0,2 и 0,5 Гр количество нормохромных нейронов соответствовало возрастному контролю, а среди измененных при дозе 0,2 Гр было больше со сниженной функцией, а при дозе 0,5 Гр — гипохромных нервных клеток.

Через 12 мес пострadiационного периода количество нормохромных нейронов с увеличением дозы

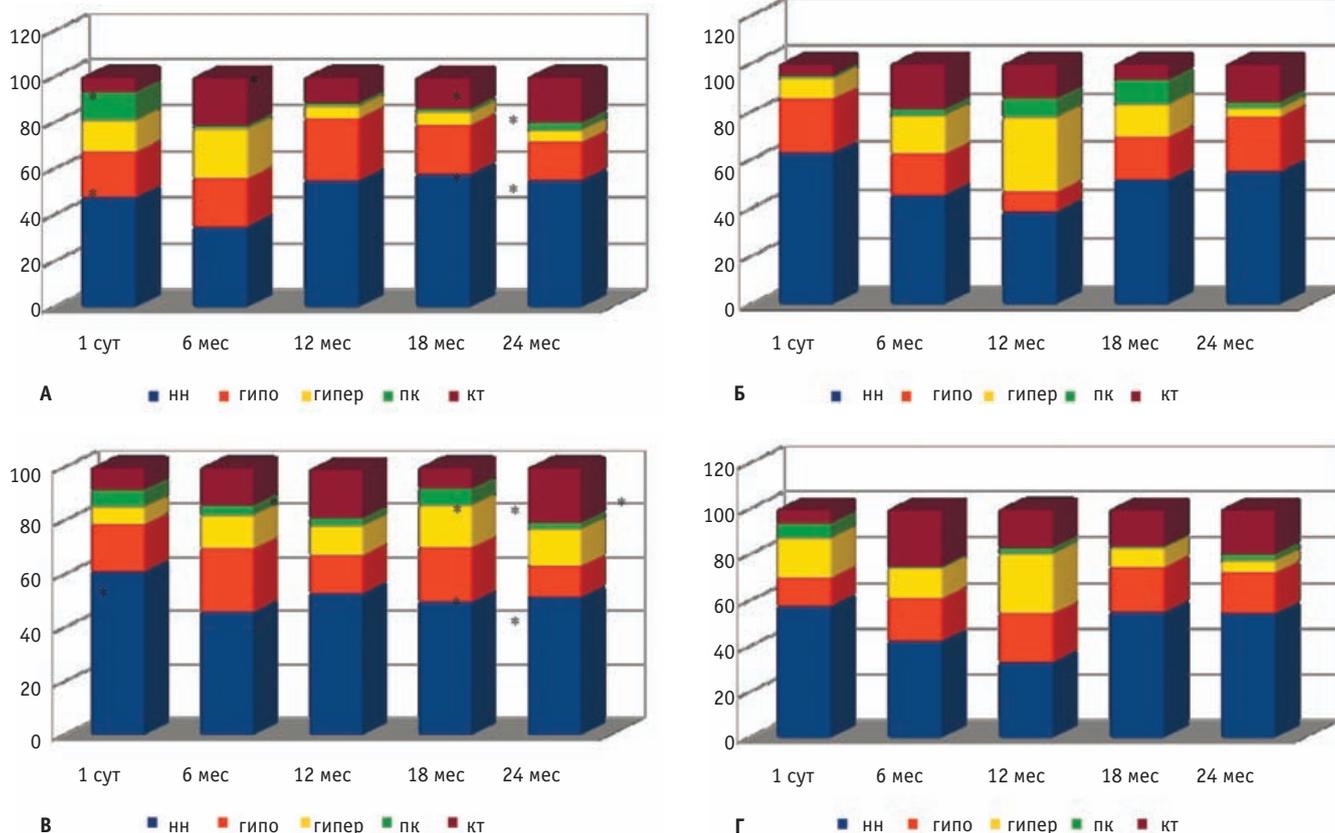


Рис. 2. Соотношение различных типов нейронов у животных в пострadiационном периоде после облучения в дозе: А — 10 сГр, Б — 20 сГр, В — 50 сГр, Г — 100 сГр. По оси абсцисс — сроки пострadiационного периода; по оси ординат — типы нейронов (% от их количества на площади)

НН — нормохромные нейроны, ГИПО — гипохромные, ГИПЕР — гиперхромные, ПК — пикноморфные нейроны, КТ — клеточные тени

радиационного воздействия снижалось, и показатель имел самое низкое значение при дозе 1,0 Гр. Однако при дозе 0,5 Гр линейность динамики показателя нарушалась, т.к. количество нормохромных нейронов соответствовало таковому при дозе 0,1 Гр. Снижение количества нормохромных нейронов происходило за счет увеличения количества нейронов, находящихся в состоянии повышенной функциональной активности при дозах 0,1 и 0,5 Гр и находящихся в состоянии покоя при дозах 0,5 и 1,0 Гр.

Через 18 мес наблюдения количество нормохромных нейронов снижалось пропорционально дозе облучения, но при дозе 1,0 Гр линейность динамики нарушалась. Среди измененных нейронов, как и в контроле, преобладали нейроны, находящиеся в состоянии повышенной функциональной активности.

В конце пострadiационного периода (24 мес от начала эксперимента) количество нормохромных нервных клеток практически соответствовало возрастному контролю, а среди измененных клеток преобладали деструктивные нейроны, причем при дозе 0,5 Гр их количество было наибольшим по сравнению с возрастным контролем ($p < 0,05$). При воздействии в дозах 0,1 и 1,0 Гр показатели количества нейронов с деструктивными изменениями соответствовали возрастному контролю. Таким образом, ни один из рассмотренных показателей состояния нейронов не имел линейной зависимости как от дозы облучения (в интервале 0,1–1,0 Гр), так и от времени пострadiационного периода.

Морфометрические исследования показали, что уже через сутки после однократного радиационного воздействия нервные клетки уменьшались в размерах независимо от дозы облучения. Через 6 мес пострadiационного периода размеры клеток практически не отличались от возрастного контроля. Исключение составила группа животных, облученных в дозе 0,2 Гр. Через 18 мес наблюдения размеры клеток при дозах 0,2 и 0,5 Гр нормализовались и оставались на этом уровне до конца наблюдения. А при дозах 0,1 и 1,0 Гр размер нейронов снижался как по отношению к контролю, так и к другим экспериментальным группам ($p < 0,05$). Таким образом, в течение жизни как контрольных, так и облученных животных наблюдалось снижение морфометрических показателей нейронов. Это происходило из-за уменьшения размеров всех компонентов нейронов, особенно их тела и цитоплазмы, и в меньшей степени — за счет ядра и ядрышка. При этом соотношения ядра и клеточного тела, ядра и цитоплазмы, ядрышка и ядра не имеют выраженных изменений, о чем свидетельствуют соответствующие индексы. Можно отметить только увеличение ядерно-цитоплазматического индекса за счет меньшего снижения кариометрических показателей.

Содержание белка в нейронах через сутки после облучения нелинейно зависело от дозы однократного воздействия. Так, при 0,1 Гр — не изменялось, при дозах 0,2 и 0,5 Гр — снижалось, а при 1,0 Гр, наоборот, повышалось. Через 6 мес пострadiационного периода содержание белка практически нормализовалось и оставалось на этом уровне до 12 мес наблюдения, но у животных, облученных в дозе 0,1 Гр, оно было достоверно ниже, чем в контроле. Через 18 мес пострadiационного периода независимо от дозы облучения содержание белка в нейронах снижалось, как и в возрастном контроле (рис. 3).

Через сутки после однократного облучения размеры ядер нейронов имели тенденцию к снижению, а при дозе 1,0 Гр оно по отношению к контролю было достоверным. Через 6 мес размер ядер во всех экспериментальных группах был достоверно снижен и оставался на этом уровне и через 12 мес наблюдения, после чего имел тенденцию к нормализации. Исключение составила только группа животных, облученных в дозе 0,1 Гр, в которой объем ядер нормализовался уже через 12 мес, а через 18 мес вновь снижался и повышался к 24 мес пострadiационного периода. Содержание ДНК в ядрах нейронов через сутки достоверно снижалось только при облучении в дозе 0,1 Гр, а при остальных дозах оставалось на уровне контроля. Через 6 мес показатель содержания ядерной ДНК при всех дозах облучения соответствовал возрастному контролю. Через 12 мес при дозах 0,5 и 1,0 Гр содержание ДНК в ядрах достоверно снижалось, а при 0,1 и 0,2 Гр практически соответствовало возрастному контролю. Через 18 мес при всех дозах облучения содержание ДНК в ядрах нейронов практически не отличалось от возрастного контроля, но к концу пострadiационного периода оно начинало снижаться.

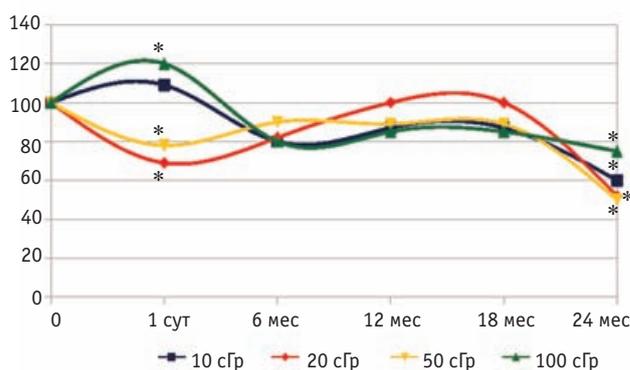


Рис. 3. Динамика содержания белка в клетках Пуркинье после однократного облучения. По оси абсцисс — сроки пострadiационного периода; по оси ординат — содержание белка (в % к контролю); * — различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)

Размер ядрышек нейронов через сутки после облучения достоверно увеличивался (кроме дозы 0,1 Гр). Через 6 мес ядрышки уменьшались в размере (кроме дозы 0,5 Гр), после чего имели тенденцию к набуханию, так что при дозах 0,1 и 0,2 Гр размеры ядрышек соответствовали возрастному контролю. Через 18 мес размер ядрышек менялся не однонаправленно. При 0,1 и 0,2 Гр он соответствовал контролю, при 0,5 Гр достоверно возрастал, а при 1,0 Гр — снижался. После облучения в дозе 1,0 Гр содержание РНК в ядрышках не изменялось, а при меньших дозах снижалось. Через 6 мес при всех дозах облучения наблюдалось увеличение содержания РНК в ядрышках. Через 6 мес содержание РНК в ядрышках снижалось, причем при дозах 0,1 и 0,5 Гр это снижение было как для контроля, так и для других доз облучения достоверным (см. табл.). Через 12 мес содержание РНК в ядрышках всех экспериментальных групп увеличивалось и через 18 мес соответствовало возрастному контролю. К концу наблюдения содержание РНК в ядрышках вновь уменьшалось. Таким образом, содержание ядерной ДНК, а также РНК ядрышек к концу пострadiационного периода зависело от динамики объема структур их локализации, а содержание РНК в цитоплазме нейронов соответствовало контролю.

Для более объективной оценки полученных результатов проведен их регрессионный анализ. Модель динамики показателей состояния нервных клеток в зависимости от дозы облучения и времени постради-

ационного периода представляли в виде уравнения регрессии:

$$ЗП = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3, \quad (1)$$

где ЗП — зависимый показатель; x — доза облучения; y — время после облучения; xy , x^2 , y^2 , x^3 , y^3 — взаимные влияния параметров x , y и нелинейное влияние каждого из этих параметров. При построении регрессионных моделей учитывались только параметры для коэффициентов с уравнением значимости $p < 0,05$. В результате получено семейство уравнений регрессии, визуальная оценка которых показана на примере динамики нормохромных (НН) и деструктивных (ДН) нервных клеток (рис. 4).

$$\begin{aligned} \text{НН} = & 0,905 - 0,663x - 1,732y + 1,719x^2 + 4,049y^2 - \\ & - 1,143x^3 - 2,371y^3 \\ (r = & 0,5, R^2 = 0,7) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \text{ДН} = & 0,299 + 0,350x + 2,248y - 0,235x^2 - 5,376y^2 + \\ & + 3,440y^3 \\ (r = & 0,55, R^2 = 0,74) \end{aligned} \quad (3)$$

Из графика на рис. 4а видно, что определенному значению времени (около 0,25 исследованного интервала, что составляет 6 мес пострадиационного периода) соответствует минимальное значение НН. В течение заданного времени количество НН на первом этапе уменьшается, затем на втором этапе увеличивается, а на третьем этапе опять уменьшается, но с меньшей динамикой.

Таблица

Содержание нуклеиновых кислот в нейронах коры мозжечка контрольных и облученных животных (в единицах экстинкции)

Время после облучения	Доза облучения, Гр	ДНК		РНК ганглионарного слоя	
		ядра ганглионарного слоя	ядра зернистого слоя	цитоплазма	ядрышко
1 сут	контроль	2,104 ± 0,085	2,414 ± 0,012	2,978 ± 0,022	3,080 ± 0,038
	0,1	2,490 ± 0,027	2,111 ± 0,023	2,679 ± 0,044	2,727 ± 0,027
	0,2	2,389 ± 0,050	2,393 ± 0,009	2,778 ± 0,035	2,663 ± 0,033
	0,5	2,495 ± 0,048	2,293 ± 0,015	2,913 ± 0,063	2,757 ± 0,028
	1,0	2,220 ± 0,021	2,184 ± 0,008	2,810 ± 0,055	3,067 ± 0,057
6 мес	контроль	1,879 ± 0,015	1,752 ± 0,031	2,017 ± 0,014	2,039 ± 0,010
	0,1	2,016 ± 0,041	1,993 ± 0,048	2,517 ± 0,084	2,272 ± 0,062
	0,2	2,013 ± 0,027	1,863 ± 0,014	2,352 ± 0,037	2,207 ± 0,023
	0,5	2,004 ± 0,082	1,676 ± 0,016	1,987 ± 0,014	1,973 ± 0,032
	1,0	1,895 ± 0,037	1,842 ± 0,035	2,181 ± 0,068	2,180 ± 0,091
12 мес	контроль	1,901 ± 0,021	1,607 ± 0,049	2,091 ± 0,042	2,152 ± 0,049
	0,1	1,270 ± 0,014	1,091 ± 0,009	1,299 ± 0,017	1,321 ± 0,013
	0,2	2,055 ± 0,025	1,548 ± 0,014	1,467 ± 0,026	2,123 ± 0,041
	0,5	1,494 ± 0,028	1,294 ± 0,012	1,648 ± 0,026	1,510 ± 0,067
	1,0	1,732 ± 0,076	1,371 ± 0,039	1,945 ± 0,022	1,916 ± 0,076
18 мес	контроль	2,395 ± 0,064	2,162 ± 0,036	2,641 ± 0,070	2,694 ± 0,099
	0,1	2,541 ± 0,038	2,394 ± 0,027	2,738 ± 0,043	2,7896 ± 0,059
	0,2	2,451 ± 0,412	2,074 ± 0,045	2,690 ± 0,051	2,610 ± 0,071
	0,5	2,216 ± 0,068	2,013 ± 0,071	3,089 ± 0,050	2,848 ± 0,068
	1,0	2,759 ± 0,494	2,369 ± 0,041	3,033 ± 0,043	2,934 ± 0,069
24 мес	контроль	1,880 ± 0,057	1,774 ± 0,033	2,174 ± 0,022	2,011 ± 0,056
	0,1	1,714 ± 0,079	1,466 ± 0,034	1,932 ± 0,065	1,789 ± 0,063
	0,2	1,521 ± 0,010	1,350 ± 0,012	1,708 ± 0,009	1,586 ± 0,022
	0,5	1,510 ± 0,029	1,440 ± 0,036	1,692 ± 0,024	1,693 ± 0,102
	1,0	1,618 ± 0,038	1,578 ± 0,053	1,907 ± 0,030	1,732 ± 0,043

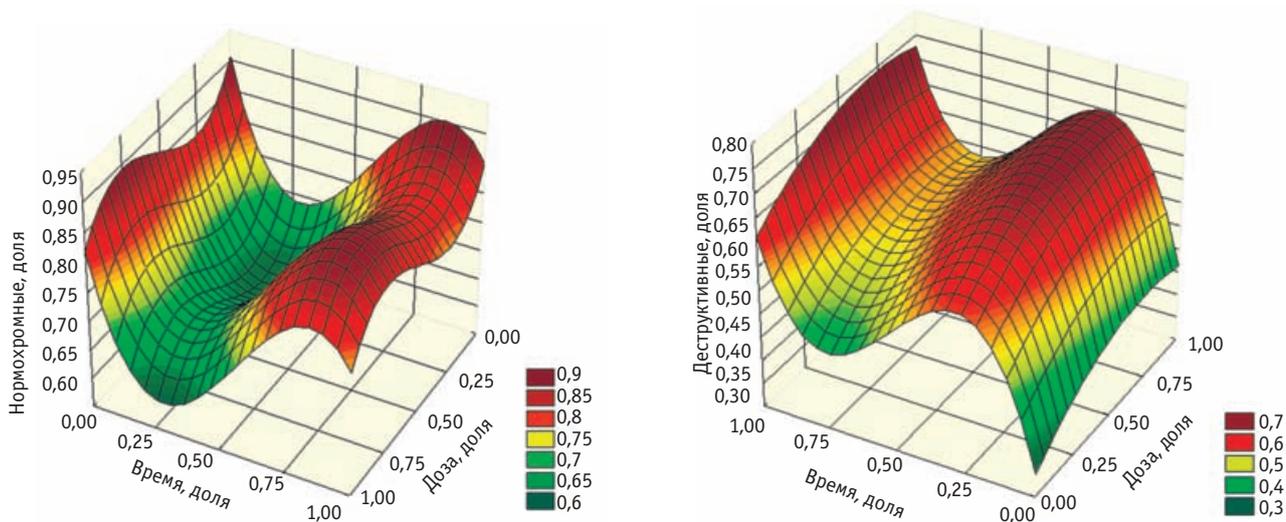


Рис. 4. Зависимость значения НН (а) и ДН (б) от дозы облучения и времени пострadiационного периода.
 r — коэффициент корреляции, R^2 — коэффициент диагностической значимости

Динамика ДН зависит от всех рассматриваемых факторов, кроме сочетанного действия дозы и времени. Время пострadiационного периода имеет более сильное влияние на изменение ДН, чем доза облучения, т.к. абсолютные значения коэффициентов времени выше значений коэффициентов дозы. Из рис. 4б видно, что с увеличением времени количество ДН сначала повышается, затем происходит некоторое их снижение, а затем вновь увеличивается.

Что касается дозы, то здесь изменение другое — с увеличением ее значения медленно повышается количество ДН на всем диапазоне рассматриваемых значений дозы облучения. Для других исследованных нейроморфологических показателей уравнения регрессии выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{Гипохромные нейроны} = \\ 0,791 - 0,586x + 0,194xy + 0,374x^2 - 0,108y^2 \\ (r = 0,17; R^2 = 0,41) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \text{Гиперхромные нейроны} = \\ 0,303 + 1,324x + 0,513y - 3,683x^2 - 0,762y^2 + 2,526x^2 \\ (r = 0,36; R^2 = 0,60) \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \text{Белок нейронов} = \\ 0,757 - 1,255x - 0,547y - 0,175xy + 2,781x^2 + 1,561y^2 \\ - 1,473x^3 - 1,078y^3 \\ (r = 0,44; R^2 = 0,66) \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \text{РНК цитоплазмы} = \\ 0,925 - 2,438y + 5,880y^2 - 3,746y^3 \\ (r = 0,55; R^2 = 0,74) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \text{ДНК ядер} = \\ 0,872 - 0,179x - 1,994y + 4,980y^2 + 0,150x^3 - 3,240y^3 \\ (r = 0,55; R^2 = 0,74) \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \text{Размер ядер} = \\ 0,742 - 0,954x + 0,427y + 2,083x^2 - 1,650y^2 - 1,248x^3 \\ + 1,119y^3 \\ (r = 0,35; R^2 = 0,59) \end{aligned} \quad (9)$$

Видно, что динамика изменений всех показателей имеет нелинейный характер с умеренным или слабым коэффициентом корреляции при достаточной диагностической значимости.

Выводы

Проведенные нами ранее ретроспективный анализ состояния здоровья военных ликвидаторов, оценка их профессионального долголетия, причин дисквалификации и социально-гигиенических условий жизни, а также анализ состояния иммунитета и выявленных нарушений в радиобиологическом эксперименте, составлением прогноза их развития и дозо-временной экстраполяцией с животных на человека позволили считать, что изменения, возникающие вследствие влияния на организм малых доз ионизирующего излучения (до 1 Гр), имеют нелинейный стохастический характер, не оказывают существенного влияния на головной мозг и в изученном диапазоне доз не являются ведущей причиной нарушения психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий [1, 11, 12].

Радиационно-индуцированные эффекты в нервной системе практически не имеют по большинству показателей различий с возрастными изменениями. Регрессионный анализ показал, что динамика изменений всех показателей имеет нелинейный характер с умеренным или слабым коэффициентом корреляции. К концу периода наблюдения большинство показателей соответствовало возрастному контролю. Изменения касались лишь части структур и, видимо, не затрагивали клеточную популяцию в целом, однако некоторые показатели не всегда соответствовали возрастному контролю. Такие изменения, по мнению авторов работы [13], в дальнейшем, возможно, могут явиться материальным субстратом для развития

определенных функциональных отклонений со стороны ЦНС.

Выявленные изменения с самого начала и до конца жизни носили стохастический ундулирующий характер и в изученном диапазоне доз не имели существенных различий. Наблюдаемые эффекты практически не зависели от дозы облучения, но существенно зависели от рассматриваемого исследователем показателя и времени пострадиационного периода. Практически все изучаемые показатели были более лабильными при самой малой исследуемой дозе — 0,1 Гр, что, видимо, согласуется с данными о преобладании раздражающего эффекта облучения в данном диапазоне доз над ионизирующим [14].

Выявленные преходящие нейроморфологические эффекты мало согласуются с данными о росте числа нейropsychических заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в пострадиационном периоде, не получивших детерминированных доз облучения [4, 5, 15]. Видимо, это обусловлено комбинацией ионизирующего излучения с психотравмирующими факторами, связанными с работой на радиационно-загрязненной территории, недостаточной подготовкой в области радиобиологии, профессиональными и бытовыми вредностями, радиофобией и, по мнению А.К. Гуськовой [2], с эгоистически-рентными установками.

Следовательно, профилактика психоневрологических нарушений и реабилитационные мероприятия для ликвидаторов должны быть направлены в первую очередь на повышение их профессиональной подготовки, решение медико-психологических и социально-гигиенических проблем. К сожалению, аналогичные эксперименты ранее не проводились, и сравнить наши данные с другими исследованиями не представляется возможным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гундарова О.П., Федоров В.П., Афанасьев Р.В. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий. — Воронеж: «Научная книга», 2012, 232 с.
2. Гуськова А.К. Основные итоги и источники ошибок в установлении радиационного этиопатогенеза неврологических синдромов и симптомов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2007, № 12, С. 66–70.
3. Торубаров Ф.С., Благовещенская В.В., Чесалин П.В. Состояние нервной системы у пострадавших при аварии на Чернобыльской атомной электростанции. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1989, 89, № 2, С. 48–52.
4. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека (клинические наблюдения). — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2009, 208 с.
5. Ушаков И.Б., Арлащенко Н.И., Солдатов С.К. Экология человека после Чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 2001, 723 с.
6. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. — Л.: Наука, 1988, 262 с.
7. Григорьев Ю.Г. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. — М.: Энергоатомиздат, 1986, 195 с.
8. Севанькаев А.В., Деденков А.Н. Актуальные проблемы современной радиобиологии в свете оценки и прогнозирования последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Радиобиология, 1990, 30, № 5, С. 579–583.
9. Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов. // Журнал теор. и практ. медицины, 2003, 1, № 1, С. 62–66.
10. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Зуев В.Г. Нейроморфологические эффекты электромагнитных излучений. — Воронеж: Центрально-Черноземное книжное изд-во, 2007, 287 с.
11. Маслов Н.В., Федоров В.П., Афанасьев Р.В. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения. — Воронеж: «Научная книга», 2012, 228 с.
12. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий. — Воронеж: «Научная книга», 2013, 252 с.
13. Федоренко Б.С. Морфологические и цитогенетические нарушения у крыс, находящихся в условиях повышенного радиационного фона на протяжении длительного времени. // Авиакосм. и эколог. медицина, 2002, 36, № 1, С. 21–22.
14. Карпов В.Н., Ушаков И.Б., Давыдов Б.И. Эффективная доза как раздражающее воздействие при фракционированном γ -облучении. // Радиобиология, 1990, 30, № 1, С. 107–112.
15. Алексанин С.С. Особенности функционального состояния центральной нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, 52, № 5, С. 5–11.

Поступила: 19.11.2014

Принята к публикации: 04.02.2015

А.С. Лунев, О.Е. Клементьева, Г.В. Кодина

**РАСЧЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГНОЗНЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ⁶⁸GA-ЦИТРАТ**

A.S. Lunev, O.E. Klementyeva, G.E. Kodina

**Computational Research of Prognosis Values of Absorbed Doses
for Pre-Clinical Safety Evaluation of Radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-Citrate**

РЕФЕРАТ

Цель: ⁶⁸Ga-цитрат является перспективным радиофармпрепаратом (РФП) для ПЭТ-визуализации очагов воспаления. Применение РФП в диагностике и терапии сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида, поэтому в процессе разработки и доклинических исследований новых РФП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими дозах в патологическом очаге, в органах, тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения безопасности применения РФП.

Материал и методы: Объектом исследования являлся РФП ⁶⁸Ga-цитрат. Материалом исследования являлись самки нелинейных крыс (181,9 ± 16,0 г) с моделью асептического воспаления мягких тканей. Количественные данные о биораспределении ⁶⁸Ga-цитрата в организме крыс впоследствии были использованы для экстраполяции на стандартизованную модель организма человека и для расчета поглощенных доз в патологическом очаге, в органах, тканях и во всем организме.

Результаты: Прогнозные поглощенные дозы рассчитывали с применением компьютерной программы OLINDA/EXM 1.0. Наибольшие поглощенные дозы регистрировались в мочевом пузыре 18,4 мГр, почках 11,6 мГр и кишечнике 23,7 мГр при вводимой диагностической активности 400 МБк, которые, согласно публикациям МКРЗ и НКДАР ООН, не влияют на оценку вреда облучения. Эффективная доза составила 14,9 мЗв. Удельная поглощенная доза, рассчитанная на смоделированный очаг воспаления массой 1–20 г, равна 4,9 ± 4,3 мГр/МБк.

Выводы: Результаты дозиметрической оценки определяют высокий уровень безопасности радиофармацевтического препарата ⁶⁸Ga-цитрат для ПЭТ-визуализации очагов воспаления.

Ключевые слова: ⁶⁸Ga-цитрат, OLINDA/EXM 1.0, дозиметрия

ABSTRACT

Purpose: ⁶⁸Ga-citrate is a prospective radiopharmaceutical for PET-imaging of the inflammation. The use of radiopharmaceuticals is assumed with risk of various complications directly related to ionizing radiation. Therefore there is a need of the information on doses conducted to the pathological locus, organs and tissues and the whole organism in the process of the development and pre-clinical study of new radiopharmaceuticals. It is important for the safety assessment of radiopharmaceuticals.

Material and methods: ⁶⁸Ga-citrate is the object of the study. Nonlinear rats' females (181.9 ± 16.0 g) with model of soft tissue inflammation compose the study material. Absorbed and effective doses of ⁶⁸Ga-citrate were calculated in organs and tissues of rats according to the rats' body distribution and extrapolated to human body.

Results: OLINDA/EXM 1.0 software was used for the calculation of doses. The highest absorbed doses were recorded as follows: 18.4 mGy in urinary bladder, 11.6 mGy in kidneys and 23.7 mGy in the intestine. Effective dose is 14.9 mSv. Such doses (less than 100 mSv) according ICRP and UNSCEAR publications should not be included in the irradiation damage assessment. Specific absorbed dose of the pathological area (model of aseptic inflammation) is 4.9 ± 4.3 mGy/MBq.

Conclusion: The results of dosimetry evaluation have determined the high safety level of ⁶⁸Ga-citrate radiopharmaceutical for PET-imaging of the inflammation.

Key words: ⁶⁸Ga-citrate, OLINDA/EXM 1.0 software, dosimetry

Введение

В настоящее время для определения доз внутреннего облучения используется расчетный метод, включающий сведения о заранее известных ядерно-физических характеристиках инкорпорированного радионуклида и данных о биораспределении РФП, полученных методами радиометрии и томографии. При расчете лучевых нагрузок в органе *i* необходимо учитывать все виды излучения [1]. В частности, радионуклид галлия ⁶⁸Ga является одновременно β⁺- и γ-эмиттером за счет аннигиляции, поэтому в простом

виде формула поглощенной дозы органа *i* должна выглядеть как сумма поглощенных доз от гамма-квантов и позитронов:

$$D_{tot}^i(t) = D_{\beta}^i(t) + D_{\gamma}^i(t); \quad (1)$$

$$D_{\beta}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\beta} E_{\beta}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t) dt; \quad (2)$$

$$D_{\gamma}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\gamma} E_{\gamma}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t) dt; \quad (3)$$

где $D_{tot}^i(t)$ — функция общей поглощенной дозы облучения органа i в единицу времени t ; $D_{\beta}^i(t)$ — функция поглощенной дозы облучения органа i от β^+ -излучения в единицу времени t ; $D_{\gamma}^i(t)$ — функция поглощенной дозы органа i от γ -излучения в единицу времени t ; m — масса фантома (отдельного органа или биологического объекта в целом); ε_{β} и ε_{γ} — отношение суммарного выхода частиц данного типа; $F(t)$ — зависимость по времени от активности радионуклида от момента введения до момента t с учетом радиоактивного распада.

Энергии гамма-квантов, испускаемых при распаде, таковы, что облучение органов животного гамма-квантами радионуклида, инкорпорированного в соседних органах и тканях, может быть заметным. Иными словами, лучевая нагрузка данного органа зависит не только от РФП в самом органе i , но и от излучения соседних органов j . Пробеги же позитронов столь малы, что практически вся их энергия поглощается в том органе, в котором инкорпорирован радионуклид [2]. Таким образом, энергия излучения гамма-квантов от органов j дает дополнительную лучевую нагрузку на орган i , что необходимо учесть в формуле поглощенной дозы:

$$D_{tot}^i(t) = \frac{\varepsilon_{\beta}E_{\beta} + \varepsilon_{\gamma}E_{\gamma}}{m} \cdot \int_0^{\infty} F(t)dt \cdot \sum_j d_{ji}; \quad (4)$$

где $\sum_j d_{ji}$ — сумма фракций поглощенных энергий d_{ji} в i -м органе за счет радионуклида, содержащегося в j -м органе (конверсионный фактор дозы).

Расчеты переноса ионизирующего излучения в организмах лабораторных животных для величины $\sum_j d_{ji}$ выполняются с помощью метода статистических испытаний (метода Монте-Карло), который предполагает розыгрыш всех возможных вариантов взаимодействия излучения с веществом (поглощение, рассеяние и т.д.) посредством генерирования случайных чисел. Взаимодействие излучения с веществом зависит от плотности ткани и ее элементарного состава, подразумевающего вероятность «попадания» в ядро определенного химического элемента. На практике пользоваться непосредственно методом Монте-Карло нецелесообразно в силу трудоемких математических вычислений, требующих больших временных затрат, поэтому удобнее применять прикладные пакеты компьютерных программ MCNP [3, 4].

Формулы расчета поглощенных доз, которые используются на практике, выглядят иначе, хотя от этого их физический смысл не изменяется. К примеру, уравнение, используемое Обществом ядерной медицины (Society of Nuclear Medicine, SNM, США) для расчета дозы в органе i от источников внутреннего

облучения j , предложено Комитетом по дозиметрии (Committee Medical Internal Radiation Dose, MIRD) этого общества и выглядит в соответствии с формулой [5]:

$$D(i \leftarrow j) = \tilde{A}_j \cdot S(i \leftarrow j) = A_0 \tau_j \cdot S(i \leftarrow j), \quad (5)$$

где \tilde{A}_j — накопленная в органе-источнике активность РФП, равная полному числу ядерных распадов в этом органе (мКи·ч или МБк·с); τ_j — резидентное время (с), численно равное $\frac{\tilde{A}_j}{A_0}$; A_0 — введенная активность (МБк), а $S(i \leftarrow j)$ — поглощенная доза в органе-мишени i на единицу активности, накопленной в органе-источнике j , — определяется как:

$$S(i \leftarrow j) = \frac{k \sum_i n_i E_i \varphi(i \leftarrow j)}{m} \quad (6)$$

где n_i — радиационный выход излучения с энергией E_i (МэВ), испускаемого за один ядерный переход в органе i с поглощенной фракцией $\varphi(i \leftarrow j)$, которая является аналогом величины $\sum_j d_{ji}$; m — масса целевого органа, г; k — константа пропорциональности, $2,13 \frac{\text{рад} \cdot \text{г}}{\text{мКи} \cdot \text{ч} \cdot \text{МэВ}}$ или $1,602 \cdot 10^{-7} \frac{\text{Гр} \cdot \text{кг}}{\text{Бк} \cdot \text{с} \cdot \text{МэВ}}$.

Следует отметить, что вклад в поглощенную дозу облучения органа-мишени вносят не только соседние органы-источники, но и сам орган-мишень с собственной накопленной активностью, иначе говоря, орган-мишень одновременно для себя также выполняет роль органа-источника.

В МКРЗ используется следующее уравнение для расчета эффективной дозы [6]:

$$E = \Sigma H \cdot W_T = \Sigma (D \cdot W_R) \cdot W_T, \quad (7)$$

где E — эффективная доза, численно равная произведению поглощенной дозы D на соответствующий взвешенный коэффициент W_R ; W_T — взвешенный коэффициент для определенного органа или ткани.

По мнению Stabin M.J. и Siegel J.A. [7], системы расчета доз из руководств MIRD и ICRP могут быть приспособлены с помощью универсального уравнения, переменные которого интуитивно более понятны большинству исследователей:

$$D = N \cdot DF, \quad (8)$$

где D — лучевая нагрузка органа или ткани, $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк}}$; N — число ядерных превращений в органе (накапливаемая активность), наблюдавшееся в исходной области (аналог для \tilde{A}_j), $\frac{\text{МБк} \cdot \text{ч}}{\text{МБк}}$.

Оно соответствует интегралу $\int_0^{\infty} F(t)dt$, отражающему зависимость выведения препарата во времени; DF — конверсионный фактор дозы (аналог для S), $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк} \cdot \text{ч}}$. Конверсионный фактор учитывает все осталь-

ные математические операторы (ядерные характеристики радионуклида, массы органов, фракции органов, рассчитанные в программе MCNP) и чаще всего имеет табличные значения для стандартных фантомов животных и человека.

Поэтому соблюдение оптимального соотношения информативности и безопасности является приоритетным при разработке диагностических и терапевтических РФП, т.к. их применение, вообще говоря, сопряжено с риском развития ряда осложнений, напрямую связанных с ионизирующим излучением радионуклида [8]. В процессе разработки и доклинических испытаний новых диагностических РФП в первую очередь необходимы сведения о создаваемых ими поглощенных дозах в опухоли, в органах, тканях и во всем организме. Это важно с точки зрения безопасности клинического применения РФП [9].

Материал и методы

Объектом исследования для расчета поглощенных доз являлся РФП ^{68}Ga -цитрат. Материалом исследования являлись нелинейные крысы-самки (110 шт.) массой $181,9 \pm 16,0$ г разводки питомника «Филиал Андреевка НЦБМТ ФМБА России». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях лаборатории доклинических и клинических исследований радиофармпрепаратов ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Для моделирования воспаления крысам внутримышечно вводили 0,2 мл стерильного раствора скипидара. Острая фаза воспаления наступала через 3 сут после инокуляции ирританта.

Все исследования проводились при предварительном введении раствора цитрата железа (III) для частичного блокирования металлсвязывающей способности трансферрина в крови, увеличения накопления в патологическом очаге и выведения препарата.

Для оценки биораспределения РФП крысам в хвостовую вену вводили 0,2 мл ^{68}Ga -цитрата (20 МБк/мл; 21,7 мг/мл цитрата натрия). Затем животных умерщвляли через определенный интервал времени для отбора проб крови и тканей с последующим определением содержания в них препарата (%/орган или %/г органа) методом прямой радиометрии на автоматическом гамма-счетчике Wizard 2480 (PerkinElmer, USA).

Вопрос об экстраполяции результатов исследований на человека — один из наиболее сложных вопросов радиобиологии и ядерной медицины, и до настоящего времени окончательно не решен. Тем не менее, запросы современной практики дозиметрических исследований настоятельно требуют поиска его решения для формализации коэффициентов подобия [10], позволяющих экстраполировать результаты радиобиологических экспериментов, полученных на лабораторных животных, для оценки безопасности применения того же РФП у человека.

Вероятное накопление РФП у человека рассчитывали согласно формуле экстраполяции, предложенной Kirschner et al. [11]:

$$\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{human} = \left[\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{animal} \times m(TB)_{animal}\right] \times \left(\frac{m_{organ}}{m(TB)}\right)_{human}, \quad (9)$$

где $\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{human}$ — доля от введенной активности (percent of Injected Dose) в органе или ткани человека, %/орган;

$\left(\frac{\%ID}{organ}\right)_{animal}$ — доля от введенной активности в органе или ткани крысы, %/г органа;

$m(TB)_{animal}$ — масса крысы (mass of Total Body), кг;

m_{organ} — масса органа или ткани человека, г;

$m(TB)_{human}$ — масса человека, кг.

Для расчетов использовали значения масс органов человека из базы данных программы OLINDA/EXM 1.0 в разделе Modify Input Data при условии, что масса фантома человека составляет 73,7 кг.

Для расчета поглощенных доз по формуле (9) использовали программу OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment Code) версии 1.0. Код написан на языке программирования Java и работает с учетом индивидуальных множителей $\sum_j d_{ji}$ и $F(t)$ каждого исследуемого биологического объекта.

Для расчета резидентного времени (интеграла от функции $F(t)$) использовали метод наименьших квадратов с использованием аппроксимации Рунге—Кутта для построения экспоненциальной функции на основе данных динамики биораспределения РФП. С этой целью вводится функционал неувязки, описывающий меру отклонения расчетной характеристики процесса (здесь — искомой функции накопления—выведения от ее экспериментальных значений в заданные моменты времени):

$$\Phi(\vec{X}) = \sum_i [F(t_i) - F_i^e]^2 \quad (10)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [\Phi(\vec{X})] = \min, \quad (11)$$

где $F(t_i)$ — функция, описывающая реальное накопление-выведение препарата; F_i^e — аппроксимированная экспоненциальная функция; $\lim_{t \rightarrow \infty} [\Phi(\vec{X})] = \min$ — предел, описывающий минимальную сумму квадратов расхождения между реальной и аппроксимированной функциями.

Так как накопленная активность со временем в органе или ткани уменьшается, то полученные в эксперименте точки на графике могут быть описаны моноэкспоненциальной функцией, что является, несомненно, серьезным упрощающим допущением, но вполне достаточным для доклинической оценки безопасности применения РФП. Иными словами, данный подход должен минимизировать отклонение суммы квадратов расстояний до кривой, имеющей вид:

$$F(t) = A \cdot e^{-at}. \quad (12)$$

Как только угловой коэффициент A и константа скорости a , рассчитанные с использованием программы, будут максимально точно подобраны для построения кривой (сумма квадратов расстояний до кривой будет минимальна), то резидентное время (интеграл функции $F(t)$) численно становится равным площади первообразной функции зависимости:

$$N = \int_0^{\infty} F(t) \cdot dt = \int_0^{\infty} A \cdot e^{-at} dt = \frac{A}{a}. \quad (13)$$

Конверсионные факторы дозы $\Sigma_j d_{ji}$ заведомо определены для каждого радионуклида методом Монте-Карло для определенных MIRD-фантомов в программе MCNP. Так как массы органов и тканей (для определенного фантома) и ядерно-физические характеристики радионуклида являются постоянными, то всю сложность представляет расчет фракций φ_i , который отражает долю поглощенной энергии от определенного вида излучения в органе i от соседних органов j . К примеру, для β - и, тем более, от α -частиц, фракция поглощения принимается равной единице ($\varphi_i = 1$), т.к. их пробеги в тканях существенно ниже размеров органов-источников.

Программа OLINDA/EXM 1.0 позволяет построить зависимость поглощенной дозы в сферическом объекте (патологическом очаге) от его массы. Данные расчеты позволяют рассчитать лучевые нагрузки, исходя из предположений, что:

1. Патологический очаг имеет форму сферы.
2. Плотность патологического очага близка к плотности воды.
3. РФП распределяется внутри очага равномерно.

Регистрация излучения, исходящего от точечного источника в центре сферы радиусом r , через площадь поверхности $S = 4\pi \cdot \sqrt[3]{\frac{3m}{4\pi}}$, упрощается подбором объ-

ема сферы, который численно будет примерно равен ее массе. Зная накапливаемую активность в патологическом очаге, можно предсказать поглощенную дозу, формируемую в нем, исходя из предположения, что поглощенная фракция для сферы равна единице ($\varphi_i = 1$).

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифметических значений (M), стандартных ошибок с учетом отклонения значений выборки от средних арифметических ($\pm m$). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова—Смирнова при условии соответствия распределения нормальности достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U -критерия Манна—Уитни. Частоты признаков сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные ниже результаты по прогнозируемому расчету поглощенных доз экстраполированы с организма лабораторных животных на человека, и поэтому могут служить для оценки лишь общей дозиметрической картины. Важно отметить, что создаваемые поглощенные дозы в организме человека крайне индивидуальны, поэтому в условиях клиники при проведении диагностических и терапевтических мероприятий с применением РФП необходимо вести учет создаваемых лучевых нагрузок и безопасности персонально. Иными словами, дозиметрия РФП и дозиметрическое планирование при проведении радионуклидной диагностики или терапии должны быть персонализированы.

Анализ экстраполированных данных вероятного распределения ^{68}Ga -цитрата в организме человека (табл. 1) подтверждает аномальное накопление исследуемого препарата в очаге воспаления (при сравнении на единицу объема или массы органа и ткани). Следует отметить, что повышение уровня накопления РФП в легких, сердце и печени через 5 ч после введения РФП уже было описано в работе [12]. Такое поведение обуславливается, в первую очередь, их высокой васкуляризацией, а также постепенным высвобождением комплексов транспортных белков с

Таблица 1

Вероятная динамика распределения ^{68}Ga -цитрата в организме человека, полученная путем экстраполяции

Органы и ткани	Содержание препарата, %/орг или %/г (%/мл)				
	Время отбора проб органов и тканей, ч				
	0,5	1	2	5*	24*
Кровь, л	0,68 ± 0,08	0,96 ± 0,09	0,84 ± 0,08	0,62 ± 0,05	0,37 ± 0,11
Легкие	0,54 ± 0,09	0,48 ± 0,09	0,32 ± 0,06	0,52 ± 0,05	0,28 ± 0,10
Сердце	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,21 ± 0,04	0,09 ± 0,02
Желудок	0,18 ± 0,06	0,26 ± 0,04	0,13 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,06 ± 0,01
Печень	0,38 ± 0,05	0,67 ± 0,12	0,57 ± 0,10	0,64 ± 0,08	0,27 ± 0,09
Почки	0,22 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,04	0,11 ± 0,02
Селезенка	0,08 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,00	0,04 ± 0,00
Мышца, кг	0,35 ± 0,05	0,54 ± 0,18	0,23 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,16 ± 0,04
Очаг воспаления, г	0,54 ± 0,17	0,52 ± 0,20	0,32 ± 0,08	0,53 ± 0,13	0,23 ± 0,06
Бедро, норма	1,56 ± 0,25	1,68 ± 0,61	1,85 ± 0,76	1,42 ± 0,21	1,85 ± 0,35
Кишечник	0,22 ± 0,06	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,09	0,20 ± 0,03	0,12 ± 0,02

Примечание: * — аппроксимированные результаты

галием из сайтов с увеличенной сосудистой проницаемостью обратно в кровь.

Для получения величин накапливаемой активности (резидентного времени) во всех органах и тканях были использованы экстраполированные на организм человека данные по распределению ^{68}Ga -цитрата.

Физический смысл накапливаемой (резидентного времени) активности N показывает, какая активность радионуклида (МБк) в исследуемом органе или ткани накопится за 1 час при введении препарата активностью 1 МБк. В свою очередь, суммарный фактор дозы ΣDF показывает, какая поглощенная доза (мГр) формируется в органе или ткани i за счет собственного накопления и окружающих ее органов или тканей j за 1 час при введении препарата активностью 1 МБк. При расчете факторов дозы учитывались ядерно-физические характеристики радионуклида ^{68}Ga .

Таблица 2

Значения накапливаемой активности и суммарных факторов доз для исследуемых органов и тканей

Органы и ткани	Накапливаемая активность N , $\frac{\text{МБк} \cdot \text{ч}}{\text{МБк}}$	Суммарный фактор дозы ΣDF , $\frac{\text{мГр}}{\text{МБк} \cdot \text{ч}}$
Кровь, мл	$1,3 \cdot 10^{-2}$	0,7
Легкие	$7,6 \cdot 10^{-3}$	1,2
Сердце	$2,3 \cdot 10^{-3}$	3,9
Желудок	$2,9 \cdot 10^{-3}$	3,1
Печень	$9,2 \cdot 10^{-3}$	2,2
Почки	$3,4 \cdot 10^{-3}$	8,6
Селезенка	$1,4 \cdot 10^{-3}$	18,6
Мышца, г	$4,2 \cdot 10^{-3}$	2,2
Бедро, норма	$1,1 \cdot 10^{-2}$	0,1
Кишечник	$2,7 \cdot 10^{-2}$	4,3

Суммарное значение фактора дозы зависит от вклада в поглощенную дозу облучения от соседних органов и тканей, а также от накопления РФП в них. К примеру, для селезенки фактор дозы выше (табл. 2), чем для остальных органов, но формируемая поглощенная доза в ней меньше (табл. 3).

Вклад позитронного β^+ -излучения в большинстве органов и тканей выше, по сравнению с γ -излучением, что обусловлено высокой энергией β^+ -излучения у ^{68}Ga ($E_{\text{изл}}^{\beta^+} = 1,76 \text{ МэВ}$), а также высокой ЛПЭ и малым пробегом позитронов в тканях. Наибольшие поглощенные дозы регистрировались в мочевом пузыре и почках в связи с интенсивным мочеиспусканием РФП, и в кишечнике в силу близкого расположения к органам мочеиспускания. При вводимой диагностической активности 400 МБк они составили соответственно 18,4, 11,6 и 23,7 мГр (рис. 1).

Как отмечает МКРЗ, признавая потенциальную значимость наблюдений за пациентами после облучения в медицинских целях, МКРЗ решила, что облучение в малых дозах, не превышающих около 100 мЗв, не влияет на оценку вреда [13]. Выше приведенные дозы в разы меньше. Этот вывод согласуется с мнением НКДАР ООН (2008), который указал на небольшое число доказательств наличия какого-либо избыточного риска при облучении в дозе менее 1 Гр [14].

Рассчитанные в настоящем исследовании лучевые нагрузки, создаваемые препаратом ^{68}Ga -цитрат в организме человека, сопоставимы с поглощенными дозами других известных РФП для визуализации воспалений (табл. 4), применяемых не только в позитронной эмиссионной (ПЭТ), но и в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Таблица 3

Прогноз поглощенных доз на критические органы и все тело человека при применении РФП ^{68}Ga -цитрат

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, 10^{-3} мГр/МБк			Поглощенная доза*, мГр
	Бета, β^+	Гамма, γ	Общее $\sum(\beta^+ + \gamma)$	
Кишечник	$46,7 \pm 5,1$	$12,5 \pm 1,4$	$59,2 \pm 6,5$	$23,7 \pm 2,6$
Стенка желудка	$5,2 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,6$	$9,1 \pm 1,3$	$3,6 \pm 0,5$
Стенка сердца	$5,1 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,5$	$8,8 \pm 1,2$	$3,5 \pm 0,5$
Почки	$18,4 \pm 4,9$	$10,6 \pm 2,9$	$29,0 \pm 7,8$	$11,6 \pm 3,1$
Печень	$10,1 \pm 2,2$	$10,4 \pm 2,2$	$20,5 \pm 4,4$	$8,2 \pm 1,8$
Легкие	$5,7 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,6$	$9,3 \pm 1,7$	$3,7 \pm 0,7$
Мышцы	$5,8 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,6$	$9,2 \pm 1,6$	$3,7 \pm 0,6$
Красный костный мозг	$3,31 \pm 0,57$	$16,30 \pm 2,81$	$19,61 \pm 3,38$	$7,8 \pm 1,4$
Селезенка	$14,0 \pm 2,7$	$11,2 \pm 2,1$	$25,2 \pm 4,8$	$10,0 \pm 1,9$
Стенка мочевого пузыря	$41,0 \pm 13,0$	$4,9 \pm 1,6$	$45,9 \pm 14,6$	$18,4 \pm 5,9$

Примечание: * — при вводимой диагностической активности 400 МБк

Лучевые нагрузки, создаваемые препаратом ^{18}F -ФДГ, для большинства органов сопоставимы с нагрузками, создаваемыми ^{68}Ga -цитратом. Для ^{67}Ga -цитрата поглощенные дозы на порядок выше, чем у цитрата, меченного ^{68}Ga . Аналогичные высокие лучевые нагрузки создаются лейкоцитами, мечеными индием ^{111}In , что связано с более высокой энергией γ -излучения, большим периодом полураспада радионуклида, а также малой скоростью и долей накопления от общего числа лейкоцитов в воспалении. Немногим меньше создают лучевые нагрузки лейкоциты и человеческие иммуноглобулины (HIG, human immunoglobulin), меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, при ОФЭКТ-исследованиях.

Несущественная разница между настоящими расчетами и расчетами по ^{68}Ga -цитрату (рис. 2),

представленными в сборнике [15], связана (табл. 4, столбцы 1 и 2), скорее всего, с: 1) отличающейся геометрией фантома Christy Eckerman и реалистичного MIRD-фантома в программе OLINDA/EXM 1.0; 2) использованием предварительного введения дополнительного химического агента для частичного блокирования металлосвязывающей способности трансферрина в крови; 3) погрешностью экстраполяции.

Необходимо отметить немногим большие нагрузки в органах мочевыделительной системы (почки, мочевой пузырь), что связано с более интенсивным выведением РФП из-за введения дополнительного химического агента для частичного блокирования металлосвязывающей способности трансферрина в крови.

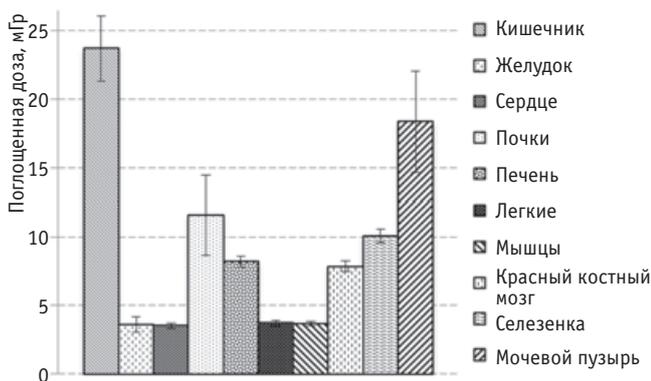


Рис. 1. Гистограмма прогнозных поглощенных доз, создаваемых в органах и тканях организма человека, при введении 400 МБк ^{68}Ga -цитрата

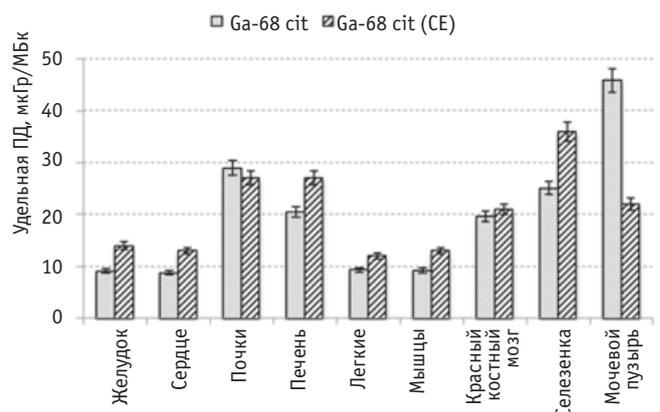


Рис. 2. Сравнение удельных поглощенных доз (мкГр/МБк) для ^{68}Ga -цитрата. Ga-68 cit — настоящие исследования, Ga-68 cit (CE) — данные из литературного источника [15], рассчитанные для антропоморфного фантома Christy Eckerman

Таблица 4

Сравнение поглощенных доз, создаваемых в организме человека, настоящего исследования с поглощенными дозами других радиофармпрепаратов для визуализации воспалений

Орган/ткань	Удельная поглощенная доза, 10^{-3} мГр/МБк						
	$^{68}\text{Ga-cit}$	$^{68}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{18}\text{FDG}^{[15]}$	$^{67}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-HIG}^{[16]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-WBC}^{[15]}$	$^{111}\text{In-WBC}^{[15]}$
Кишечник	59,2	88	14	86	6,5	4,6	160
Стенка желудка	9,1	14	13	69	—	4	290
Стенка сердца	8,8	13	60	67	—	3	170
Почки	29,0	27	20	110	53	35	350
Печень	20,5	27	16	110	10	15	900
Легкие	9,3	12	17	61	4	11	160
Мышцы	9,2	13	11	59	—	2,9	100
Красный костный мозг	19,6	21	13	120	8	3,5	650
Селезенка	25,2	36	37	140	8	4,2	5900
Мочевой пузырь	45,9	22	190	90	7	22	64

Примечание: cit — цитрат, HIG — иммуноглобулины человека (human immune globulins), WBC — лейкоциты (white blood cells)

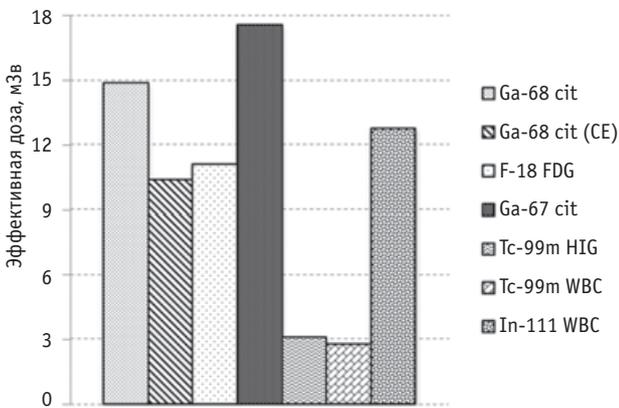


Рис. 3. Сравнение значений эффективных доз различных радиофармпрепаратов для диагностики воспалений. CE — фантом Christy Eckerman

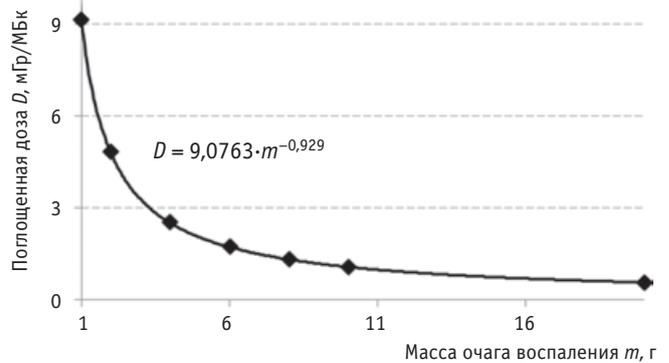


Рис. 4. Зависимость удельной поглощенной дозы D (мГр/МБк) от массы очага m (г)

Для оценки отдаленных детерминированных последствий рекомендуется использовать эффективную дозу, учитывающую долю критичности от общего количества инкорпорированного радионуклида. При сравнении полученной в настоящих исследованиях эффективной дозы E с дозой других известных РФП для визуализации воспалений (табл. 5) следует отметить, что данные величины не должны интерпретироваться как персональная оценка риска, т.к. эффективная доза необходима для оценки безопасности применения РФП в популяции.

В настоящих исследованиях эквивалентные дозы сопоставимы друг с другом при рекомендуемых вводимых активностях (рис. 3) и согласуются с публикациями НКДАР ООН, в которых не раз отмечалось, что средняя эффективная доза при проведении ПЭТ-диагностических процедур не превышает 25 мЗв.

Разница между расчетной эффективной дозой облучения от ^{68}Ga -цитрата в настоящем исследовании и дозой в литературных данных [15], связана, скорее всего, с разным программным обеспечением для рас-

Таблица 5

Сравнение эффективных доз, создаваемых известными радиофармпрепаратами для диагностики воспалений

РФП	$^{68}\text{Ga-cit}$	$^{68}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{18}\text{FDG}^{[15]}$	$^{67}\text{Ga-cit}^{[15]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-HIG}^{[16]}$	$^{99\text{m}}\text{Tc-WBC}^{[15]}$	$^{111}\text{In-WBC}^{[15]}$
Удельная эффективная доза, $\cdot 10^{-3}$ мЗв/МБк	37,3	26	30	110	4,2	14	640
Вводимая активность, МБк	400	400	370	160	740	200	20
Эффективная доза, мЗв	14,9	10,4	11,1	17,6	3,1	2,8	12,8

чета поглощенных доз и разными взвешенными коэффициентами в публикации МКРЗ [8, 13].

Для расчета поглощенной дозы, создаваемой в очаге воспаления, полученную математическую зависимость дозы от массы патологического очага аппроксимировали степенной функцией (рис. 4) с использованием МО Excel 2010.

Таким образом, при массе очага воспаления, к примеру, от 1 до 20 г прогнозируется поглощенная доза $4,9 \pm 4,3$ мГр/МБк ($1,9 \pm 1,7$ Гр при введении 400 МБк препарата).

Выводы

1. Дозы, создаваемые в органах, тканях и очаге воспаления, согласуются с требованиями безопасности, представленными в публикациях МКРЗ и НКДАР ООН, и показателем польза/риск.

2. Анализируя результаты, полученные при расчете прогнозных доз при применении РФП ^{68}Ga -цитрата для визуализации очагов воспалений, можно сделать вывод о безопасности препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность при радионуклидных исследованиях. — СПб.: Медицина, 2008, С. 19–25.
2. Katz L., Penfold A.S. Range-energy relations for electrons and the determination of beta-ray endpoint energies by absorption. // *Rev. Mod. Phys.*, 1952, **52**, No. 1, P. 28–35.
3. Бусленко Н.П., Голенко Д.И., Соболев И.М. и соавт. Метод статистических испытаний (метод Монте-Карло). — М.: Государственное издательство физико-математической литературы, 1962, 332 с.
4. Степаненко В.Ф., Деденков А.Н., Яськова Е.К. и соавт. Автоматизированная система дозиметрических расчетов при разработках и испытаниях новых РФП и применении открытых радионуклидов с диагностическими и лечебными целями. // *Мед. радиол.*, 1988, **33**, № 2, С. 21–28.
5. Loevinger R., Budinger T., Watson E. MIRD primer for absorbed dose calculations. — New York: Society of Nuclear Medicine, 1988.

6. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication **60**, Pergamon Press, New York, 1991.
7. Stabin M.G. State of the art in nuclear medicine dose assessment. // *Sem. Nucl. Med.*, 2008, **38**, No. 5, P. 308–320.
8. Stabin M.G., Siegel J.A. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. // *Health Phys.*, 2003, **85**, No. 3, P. 294–306.
9. Скворцов В.Г., Орлов М.Ю., Петруев В.М. Биологические и физико-дозиметрические исследования нового класса радиофармпрепаратов на основе генераторных радионуклидов палладия-103, рения-188 и технеция-99m. // *Биология и мед. наука*, 2007, **4**, С. 203–209.
10. Krasovskii G.N. Extrapolation of Experimental Data from animals to man. // *Environmental Health Perspectives*, 1976, **13**, No. 2, P. 51–58.
11. Kirschner A., Ice R., Beierwaltes W. Radiation dosimetry of ^{131}I -19-iodocholesterol: the pitfalls of using tissue concentration data, the author's reply. // *J. Nucl. Med.*, 1975, **16**, No. 3, P. 248–249.
12. Tsan M.F. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. // *J. Nucl. Med.*, 1985, **26**, No. 1, P. 88–92.
13. Публикация **103** Международной Комиссии по радиационной защите. — М.: Алана, 2009, 344 с.
14. Mettler F.A., Walter H., Yoshizumi T.T., Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine. // *Radiology*, 2008, **248**, No 1, P. 254–263.
15. Stabin M.G., Stubbs J.B., Toohey R.E. Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals. — Oak Ridge: Institute for Science and Education, 1996, 98 p.
16. Lyra M. Radiation dosimetry in infection scintigraphic imaging. // In: *Radiopharmaceuticals for inflammations and infections*. By Lyra M., Frantzis A., Limouris G. — Athens: Mediterra Publishers, 2001, P. 117–128.

Поступила: 25.12.2014

Принята к публикации: 04.02.2015

Б.Я. Наркевич^{1, 2}, Ю.В. Лысак^{3, 4}

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ АМБУЛАТОРНОМ РЕЖИМЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

B.Ja. Narkevich^{1, 2}, Yu.V. Lysak^{3, 4}

Radiation Safety in the Ambulatory Use of Therapeutic Radiopharmaceuticals

РЕФЕРАТ

Цель: Определение возможности использования в амбулаторном режиме различных терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) без госпитализации больных, проходящих курсы радионуклидной терапии.

Материал и методы: Проведены расчетные исследования обеспечения радиационной безопасности отдельных лиц из населения, контактирующих с больным, которому в амбулаторном режиме введен тот или иной терапевтический РФП, меченный одним из 19 β - γ -излучающих радионуклидов или из 4 β -излучающих радионуклидов или из 6 α - β - γ -излучающих радионуклидов. Критерием допустимости амбулаторного режима является эффективная доза внешнего облучения указанных лиц. На основе предела дозы для населения, установленного в НРБ-99/2009, рассчитаны максимально допустимые активности указанных радионуклидов для различных геометрий и стандартного временного сценария облучения.

Результаты и выводы: Показано, что даже для консервативных геометрий и режима облучения амбулаторный режим применения вполне допустим для всех терапевтических РФП, меченных любым из указанных радионуклидов, за исключением только РФП, меченных ¹³¹I.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, терапевтические радиофармпрепараты, амбулаторный режим применения, радиационная безопасность

ABSTRACT

Purpose: To determine the feasibility of the use of therapeutic radiopharmaceuticals (RN) in ambulatory mode without hospitalization for radionuclide therapy.

Material and methods: We performed computational studies of radiation safety of individuals from the population being in contact with the patient, which received particular therapeutic radiopharmaceuticals labeled with one of 19 β - γ -emitting radionuclides or one of 4 β -emitting radionuclides or one of 6 α - β - γ -emitting radionuclides in ambulatory mode. Criterion validity outpatient regimen is the effective dose of external exposure of these persons. Based on the dose limit for the population installed by NRB-99/2009, the maximum permissible activity of these radionuclides for various geometries and standard time exposure scenario was calculated.

Results and conclusions: It is shown that even for conservative exposure conditions outpatient mode of application is quite valid for all therapeutic radiopharmaceuticals labeled with any of these radionuclides, with the exception only for radiopharmaceuticals labeled with ¹³¹I.

Key words: radionuclide therapy, therapeutic radiopharmaceuticals, outpatient mode of application, radiation safety

Введение

В настоящее время наиболее интенсивно развивающимся направлением ядерной медицины является радионуклидная терапия (РНТ), которая осуществляется путем введения радиофармпрепаратов (РФП) непосредственно в организм больного. Этот метод обладает достаточно высокой эффективностью лечения больных как с первичными и вторичными злокачественными опухолями, так и при целом ряде неонкологических заболеваний. Широкое распространение данного метода за последнее десятилетие обусловлено развитием как физических, так и биологических механизмов обеспечения специфического тканевого накопления РФП, которое совершенствуется за счет

как постоянного расширения ассортимента радионуклидов для мечения терапевтических РФП, так и синтеза новых молекул-носителей, которые могут обеспечить селективное накопление радионуклида в патологических очагах. Таким образом, значительно возрастает возможность подведения терапевтической дозы излучения непосредственно к клеткам-мишеням при минимально возможном радиационном воздействии на клетки нормальных тканей.

Проведение курса РНТ возможно как в стационарном, так и в амбулаторном режиме. Вполне очевидными являются преимущества амбулаторного режима лечения по сравнению с лечением в стационаре. К ним относятся:

¹ Институт медицинской физики и инженерии, Москва.
E-mail: narvik@yandex.ru

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

⁴ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ, Москва

¹ Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow.
E-mail: narvik@yandex.ru

² N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS, Moscow

³ National Research Nuclear University MPhI, Moscow

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Moscow

- резкое снижение стоимости курса РНТ, поскольку она фактически сводится к стоимости только РФП;
- исключение стресса от многосуточного пребывания больного на закрытом режиме в «активной» палате, особенно при отсутствии прямых клинических (т.е. нерадиационных) показаний к использованию такого режима;
- возможность немедленного возвращения пациентов к обычному режиму жизни и даже к своим трудовым обязанностям;
- существенное снижение уровня профессионального облучения персонала отделения РНТ;
- смягчение требований к числу необходимых рабочих помещений, к их площадям и оснащению при проектировании и строительстве радиологического корпуса, в котором размещается отделение РНТ.

Одним из важнейших вопросов в РНТ является вопрос обеспечения радиационной безопасности персонала и других лиц, контактирующих с пациентом после введения ему РФП. При госпитальном режиме проведения курса РНТ риску повышенного облучения подвержен медицинский и технический персонал клиники. Однако строгое выполнение инструкций по обеспечению радиационной безопасности, разумное проектировочное решение помещений отделения РНТ и соответствующее оснащение индивидуальными средствами защиты персонала клиники обеспечивают допустимый уровень облучения персонала, поэтому вопрос радиационной нагрузки на персонал клиники в данной работе не рассматривается. После выписки пациента из стационара группа риска расширяется. В нее входят: члены семьи, включая детей; лица, осуществляющие уход за пациентом; соседи, посетители, коллеги по работе и другие представители населения, вступающие в контакт с пациентом дома, в общественных местах и транспорте. Но выписка пациента производится только тогда, когда накопленная в его организме остаточная активность РФП не превышает соответствующих пределов, установленных в НРБ-99/2009, и поэтому радиационная безопасность всех этих лиц будет заведомо обеспечена.

На основании рекомендаций НРБ-99/2009 [1], МКРЗ [2] и МАГАТЭ [3] критерием выписки пациента после курса РНТ является величина мощности дозы излучения от тела пациента с введенным РФП на референсном расстоянии 1 м от него для всех терапевтических радионуклидов. Величина мощности дозы, в свою очередь, зависит от значения введенной активности РФП, меченного одним из применяемых в клинической практике радионуклидов. Допустимые для выписки пациента мощности дозы строго обоснованы в работе [4] и указаны в НРБ-99/2009 для

^{131}I , ^{153}Sm и ^{188}Re . Несколько ранее в работе [5] на основе того же подхода уровень радиационной безопасности для отдельных лиц из населения был оценен для 13 диагностических и 13 терапевтических радионуклидов. В статье [6] такая же оценка была получена при РНТ с ^{131}I на основе радиометрических измерений *in vivo* 220 больных раком щитовидной железы и гипертиреозом.

Однако при амбулаторном режиме лечения больной возвращается домой непосредственно сразу после введения в организм терапевтической активности РФП, подвергая окружающих лиц облучению, как правило, с более высокой мощностью дозы, чем при выписке из отделения РНТ после пребывания в нем не менее 2–5 сут. За этот промежуток времени до 80 % введенной активности выводится из организма больного. Такой же эффект при амбулаторном режиме РНТ будет иметь место уже вне стен лечебного учреждения. Поэтому важно оценить, насколько накопленная доза внешнего облучения, накопленная тем или иным лицом из окружения больного, будет соответствовать официально установленному пределу дозы.

Основополагающим критерием для определения режима проведения курса РНТ является обеспечение норм радиационной безопасности для лиц, находящихся в непосредственном контакте с пациентом. Установленное в НРБ-99/2009 [1] ограничение предельно допустимой эффективной дозы для близких родственников пациента и лиц, осуществляющих уход за ним после курса РНТ на протяжении всего времени удержания РФП в организме пациента, составляет 5 мЗв/год. Соответствующий норматив для детей в семье пациента, коллег по работе и др. составляет предел допустимой дозы для населения, а именно 1 мЗв/год.

Целью работы является проведение расчетных исследований возможности использования амбулаторного режима РНТ для различных РФП, меченных 19 разными β - γ -излучающими радионуклидами, 4 β -излучающими радионуклидами и 6 различными α - β - γ -излучающими радионуклидами, с учетом вклада в дозу фотонного облучения от их дочерних радионуклидов при трех различных геометриях и стандартизованном сценарии этого облучения. В работе [7] аналогичные исследования были проведены для 8 нестандартизованных сценариев облучения.

Материал и методы

Как уже отмечалось, решение о выписке пациента из стационара отделения РНТ принимается на основании измеренных значений мощности дозы от тела пациента, которая, в свою очередь, напрямую связана с величиной введенной активности. Необходимо,

чтобы рассчитанная по наиболее консервативному сценарию активность РФП, обеспечивающая радиационную безопасность всех контактирующих с пациентом лиц, была бы выше, чем реально используемая в клинике активность любого из известных РФП, меченных одним и тем же данным радионуклидом. Если при литературном поиске обнаруживалось, что одним и тем же радионуклидом были помечены два или более различных терапевтических РФП, то решение о возможности амбулаторного режима принималось по тому из них, для которого реально вводимая пациенту активность была наибольшей.

Расчет значения допустимой активности проводился на основании консервативного сценария, подробно описанного в работе [4]. В отличие от несколько произвольных сценариев, описанных в работах [5, 7], сценарий из работы [4] можно считать в определенной степени стандартизованным, поскольку он уже многократно использовался при аналогичных исследованиях в разных странах и рекомендован НКРЗ США [8]. При использовании этого сценария мощность дозы для точечного источника, аппроксимирующего тело пациента с введенной активностью, вычисляется следующим образом:

$$\dot{D} = 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF) \text{ мкГр/ч}, \quad (1)$$

где A — активность радионуклида; Γ — керма-постоянная радионуклида, $\text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{Бк} \cdot \text{с})$; AF (absorption factor) — доля излучения радионуклида, поглощаемая в тканях тела пациента. Значение AF принято равным 0,9 для источников мягкого фотонного излучения и допускается равным 0 для источников со средней энергией спектра γ -излучения 0,1 МэВ и выше. Здесь 3600 — количество секунд в часе; 10^6 и 10^9 — коэффициенты перевода Гр с мкГр и ГБк в Бк соответственно.

Тогда консервативная оценка накопленной эффективной дозы при контакте с пациентом на расстоянии 1 м за время полного распада радионуклида без учета его биологического выведения из организма пациента вычисляется по формуле:

$$E = 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot \dot{D} \cdot T \cdot OF \cdot CC \text{ мЗв}, \quad (2)$$

где \dot{D} — мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 м на момент выписки пациента, мкГр/час; T — период полураспада радионуклида, сут; OF — доля времени контакта пациента с окружающими лицами. В соответствии со стандартизованным сценарием облучения [4, 8] для радионуклидов с $T \geq 1$ сут значение OF составляет 0,3 для взрослых (супруги, 7 часов) и 0,15 для детей (3–4 часа), контактирующих с пациентом. Для радионуклидов с $T < 1$ сут значения OF было принято вдвое большим, чем для $T \geq 1$, ввиду неопределенности при кратковременном облучении.

CC (conversion coefficient) — дозовый коэффициент конверсии, предназначенный для пересчета поглощенной дозы внешнего гамма-облучения к эффективной дозе и зависящий от энергии фотонов, геометрии облучения, размеров облучаемого объекта и других факторов. В данной работе использовались значения CC , приведенные в докладе МКРЕ [9] для передне-задней геометрии облучения, наиболее приближенной к реальной ситуации. Здесь 34,6 — коэффициент, равный $24 \text{ (час/сут)} / \ln 2$; 10^{-3} — коэффициент перевода мкЗв в мЗв.

Расчеты допустимой активности радионуклидов проводились для трех геометрий облучения, расположенных по убывающей степени упрощения:

1. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от источника до точки измерения равно 1 м. Вкладом в дозу внешнего облучения от бета-частиц, выходящих из тела пациента, пренебрегали.
2. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от источника до точки измерения равно 1,15 м, учитывается поглощение излучения в мягких тканях толщиной 15 см.
3. Тело пациента аппроксимировано прямым круговым цилиндром радиусом 15 см и высотой 170 см. Расчет проведен с учетом эквивалентности состава цилиндра мягкой биологической ткани ($Z_{\text{эфф}} = 7,42$) и равномерного распределения РФП по всему объему фантома. Мощность дозы с учетом поглощения излучения в таком фантоме рассчитывалась на расстоянии 1 м от боковой поверхности цилиндра в плоскости, нормальной к его центральной оси, лежащей на половине его высоты (т.е. в плоскости центрального поперечного сечения цилиндрического фантома). Данная аппроксимация менее консервативна по сравнению с геометрией точечного источника, но она наиболее приближена к реальной ситуации, поскольку в момент принятия решения о необходимости госпитализации больного или его отправления домой подавляющее большинство РФП обычно бывает равномерно распределенным по всему телу пациента и еще не локализуется в патологическом участке тела.

Для обеих геометрий точечного источника расчет допустимой активности A введенного РФП проводился на основании выражения для мощности поглощенной дозы в воздухе \dot{D} от точечного изотропного источника на расстоянии R :

$$\dot{D} = \frac{1}{R^2} A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF), \quad (3)$$

где Γ — керма-постоянная радионуклида; AF (absorption factor) — доля излучения радионуклида, погло-

щаемого в тканях тела пациента. Она рассчитывается в соответствии с пояснениями к формуле (1).

Для геометрии цилиндрического фантома расчет допустимой активности РФП при аппроксимации тела пациента цилиндрическим источником γ -излучения с самопоглощением испускаемых фотонов в тканезквивалентном материале фантома проводился путем численного интегрирования по всему объему цилиндрического фантома по формулам с эллиптическими интегралами из работы [10], для чего была составлена соответствующая компьютерная программа. Расчетные формулы здесь не приводятся из-за своей громоздкости.

Особое внимание было уделено тем радионуклидам, дочерние продукты распада которых также являются источниками α -, β - и γ -излучения, т.к. в данных случаях необходимо учитывать индивидуальный вклад каждого из дочерних продуктов распада в суммарную дозу излучения от пациента с введенным РФП. С этой целью в выражение для консервативного расчета допустимой активности радионуклида вводится поправка на излучение дочерних продуктов по формулам, приведенным в работе [11].

Так, допустимая активность РФП на основе радионуклидов с тремя дочерними α - β - γ -излучателями в цепочке распада (например, ^{212}Bi) была вычислена на основании следующей формулы:

$$D = \sum_{i=0}^{365} D_i = \frac{A}{R^2} \sum_{i=0}^{365} \int_{t_i}^{t_i+\tau} (1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) \cdot (\Gamma_1 + \Gamma_2 \cdot \varepsilon_2 + \Gamma_3 \cdot \varepsilon_3) \exp(-\alpha_1 t) dt, \quad (4)$$

где поправки ε_1 и ε_2 на влияние дочерних продуктов распада описываются формулами:

$$\varepsilon_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot (1 - e^{-(\alpha_2 - \alpha_1)t}) \quad (5)$$

$$\varepsilon_3 = \alpha_2 \cdot \alpha_3 \cdot \left(\frac{1}{(\alpha_2 - \alpha_1) \cdot (\alpha_3 - \alpha_1)} + \frac{e^{-(\alpha_2 - \alpha_1)t}}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_3 - \alpha_2)} + \frac{e^{-(\alpha_3 - \alpha_1)t}}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_2 - \alpha_3)} \right), \quad (6)$$

где τ — время ежедневного контакта облучаемых лиц с пациентом в зависимости от рассматриваемого сценария облучения; t_i — временной промежуток после введения пациенту РФП; i — количество дней после курса РНТ; α_n — постоянная распада n -го продукта реакции, Γ — керма-постоянная радионуклида, R — расстояние от источника излучения до точки измерения. В данном случае значение верхнего предела интегрирования T было принято равным одному году для возможности корректного сравнения величин расчетной допустимой активности и реально вводи-

мой активности РФП в рамках условия нормирования эффективной дозы облучения за 1 год.

Аналогично проводился расчет допустимой активности радионуклидов с одним (^{103}Ru , ^{115}Cd), двумя (^{211}At , ^{212}Bi), тремя (^{211}Pb), четырьмя (^{213}Bi), шестью (^{223}Ra) и семью (^{225}Ac) радиоактивными дочерними продуктами в цепочках распада. При этом для радионуклидов, распад которых происходит одновременно по нескольким ветвям, расчет допустимой активности проводился с учетом поправочного коэффициента, характеризующего процентный вклад каждой из ветвей распада в общую цепочку [12].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о допустимых уровнях активности терапевтических РФП на основе «чистых» β -излучателей без генерации γ -квантов. Все известные к настоящему времени подобные РФП на основе ^{32}P , ^{89}Sr , ^{169}Er и ^{90}Y разрешены к амбулаторному применению благодаря тому, что β -частицы от них практически не выходят за пределы поверхности тела пациента. Тем не менее, несмотря на малые пробеги β -частиц в ткани, из тела больного выходит заметный поток тормозного излучения, на который всегда реагируют контрольные детекторы фотонного излучения при предполетном таможенном досмотре пассажиров после курса РНТ с указанными РФП. В связи с этим для β -излучающих РФП был также проведен расчет максимально допустимой активности, хотя он и не имеет реальной радиационно-гигиенической значимости для защиты лиц, контактирующих с пациентом.

Выход тормозного излучения β -частиц оценивался по формуле для торможения β -частиц, обладающих непрерывным спектром [11]:

$$Y = 1,23 \cdot 10^{-4} (Z + 3) \sum_{i=1}^m E_{\beta i}^2 \eta_{\beta i}, \quad (7)$$

где Y — выход тормозного излучения, МэВ/распад, Z — атомный номер вещества, в котором происходит торможение (в данном случае костная ткань), $E_{\beta i}$ — граничная энергия β -излучения i -ой энергетической группы, $\eta_{\beta i}$ — выход β -частиц на один распад ядра, m — число энергетических групп в спектре нуклида.

Далее мощность дозы, создаваемая тормозным излучением радионуклидов, входящих в состав РФП, рассчитывалась по формуле для точечного изотропного источника:

$$\dot{D} = (A \cdot Y \mu_m) / 4\pi R^2, \quad (8)$$

где A — активность источника, μ_m — массовый коэффициент поглощения излучения в биологической мягкой ткани, усредненный по спектру тормозного излучения.

Таблица 1

Значения допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента в трех геометриях облучения для лиц, осуществляющих уход за пациентом

Радионуклид	Период полураспада	Керма-постоянная Γ , аГр \times м ² /(Бк \times с)	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник	
			$R_1 = 1\text{ м}$		$R_2 = 1,15\text{ м}$		$R_3 = 1,15\text{ м}$	
			\dot{D}_1 , мкГр/ч	A_1 , ГБк	\dot{D}_2 , мкГр/ч	A_2 , ГБк	\dot{D}_3 , мкГр/ч	A_3 , ГБк
⁴⁷ Sc	3,4 сут	3,54	112	9,2	1115	88	1045	82
⁶⁷ Cu	61,9 ч	3,62	149	11	1489	112	1396	104
^{117m} Sn	14 сут	21,4	27	0,8	271	8,0	254	7,5
¹²⁵ I	59,9 сут	9,87	12	0,3	123	3,2	115	2,9
¹³¹ I	8,04 сут	9,88	57	1,2	568	11	533	10
¹⁵³ Sm	46,4 ч	14,1	179	19	1793	187	1682	175
¹⁶⁵ Dy	2,3 ч	2,71	2 290	642	22873	6423	21455	6025
¹¹¹ In	2,8 сут	0,99	145	1,9	1449	19	1360	18
¹⁶⁶ Ho	27 ч	0,94	392	116	3916	1162	3673	1090
¹⁷⁰ Tm	128,6 сут	11,6	3	4,4	28	44	27	41
¹⁶⁹ Yb	30,7 сут	0,18	13	0,3	127	3,2	119	3,0
¹⁷⁵ Yb	4,2 сут	1,38	115	23	1150	230	1079	216
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут	0,69	61	25	614	247	575	232
¹⁸⁶ Re	90,6 ч	0,64	102	44	1019	438	956	411
¹⁸⁸ Re	17 ч	2,06	311	42	3111	421	2918	395
¹⁹⁸ Au	2,69 сут	15,1	170	3,1	1695	31	1590	29
¹⁹⁹ Au	3,13 сут	3,04	123	11	1226	112	1150	104

Таблица 2

Значения допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента в трех геометриях облучения для детей и лиц, периодически контактирующих с пациентом

Радионуклид	Период полураспада	Керма-постоянная Γ , аГр \times м ² /(Бк \times с)	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник	
			$R_1 = 1\text{ м}$		$R_2 = 1,15\text{ м}$		$R_3 = 1,15\text{ м}$	
			\dot{D}_1 , мкГр/ч	A_1 , ГБк	\dot{D}_2 , мкГр/ч	A_2 , ГБк	\dot{D}_3 , мкГр/ч	A_3 , ГБк
⁴⁷ Sc	3,4 сут	3,54	45	3,5	446	35	418	33
⁶⁷ Cu	61,9 ч	3,62	60	4,6	596	46	559	43
^{117m} Sn	14 сут	21,4	11	0,3	108	3,2	102	3,0
¹²⁵ I	59,9 сут	9,87	5	0,12	49	1,2	46	1,08
¹³¹ I	8,04 сут	9,88	23	0,5	227	4,7	213	4,5
¹⁵³ Sm	46,4 ч	14,1	72	7,2	717	72	673	67
¹⁶⁵ Dy	2,3 ч	2,71	915	257	9149	2571	8582	2412
¹¹¹ In	2,8 сут	0,99	58	0,8	580	7,7	544	7,2
¹⁶⁶ Ho	27 ч	0,94	156	47	1566	467	1469	437
¹⁷⁰ Tm	128,6 сут	11,6	1	2,2	11	22	10	21
¹⁶⁹ Yb	30,7 сут	0,18	5	0,2	51	1,6	48	1,5
¹⁷⁵ Yb	4,2 сут	1,38	46	9,3	460	93	431	87
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут	0,69	25	10	246	102	230	96
¹⁸⁶ Re	90,6 ч	0,64	41	18	408	175	382	164
¹⁸⁸ Re	17 ч	2,06	124	17	1244	165	1167	155
¹⁹⁸ Au	2,69 сут	15,1	68	1,2	678	12	636	11
¹⁹⁹ Au	3,13 сут	3,04	49	4,5	490	45	460	43

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены данные о значениях допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента для трех геометрий облучения, рас-

считанных на основании вышеописанного сценария. Все расчеты проводились на следующих расстояниях: R_1 — 1 м — расстояние от источника излучения до точки измерения для геометрии точечного изо-

тропного источника без поглощения; $R_2 = 1,15$ м и $R_3 = 1,15$ м — расстояния от поверхности тела пациента до точки измерения для геометрии точечного изотропного источника с учетом поглощения и геометрии цилиндрического источника соответственно. A_1 — значение активности при измерении в геометрии точечного источника без ослабления излучения; A_2 — значение активности в геометрии точечного источника с ослаблением излучения; A_3 — значение активности в геометрии цилиндрического источника.

Табл. 1 содержит данные, полученные для лиц, осуществляющих уход за пациентом после введения ему РФП (предел эффективной дозы 5 мЗв/год); табл. 2 — аналогичные данные для детей, контактирующих с пациентом, коллег и других лиц (предел эффективной дозы 1 мЗв/год).

Для определения допустимости амбулаторного режима применения терапевтических РФП были использованы литературные данные о реально применяемых в терапевтических целях активностях радионуклидов [13–37]. Если значение рассчитанной максимально допустимой активности превышает значение введенной активности, конкретизированной согласно литературным данным, амбулаторный режим является радиационно-безопасным для окружающих и поэтому становится клинически и экономически целесообразным.

Не все терапевтические радионуклиды, приведенные в табл. 1 и 2, уже используются непосредственно в клинической практике. Некоторые из них (^{47}Sc , ^{125}I , ^{169}Yb , ^{170}Tm , ^{175}Yb , ^{199}Au) находятся в стадии доклинических испытаний, проводимых на мелких лабораторных животных (мыши и крысы). В таких случаях значения терапевтических активностей пересчитывались на основании теории межвидового переноса доз с учетом массы и площади поверхности тела от животных к человеку по официальным рекомендациям, изложенным в справочном руководстве [38].

Данные для сравнения представлены в табл. 3, где $A_{\text{реал}}$ — значения реально вводимой активности РФП; $A_{\text{доп1}}$ и $A_{\text{доп2}}$ — расчетные значения допустимой активности для наиболее консервативной геометрии точечного изотропного источника излучения без поглощения для лиц, осуществляющих уход за пациентом (предел эффективной дозы 5 мЗв/год), а также для детей, коллег и др. (предел эффективной дозы 1 мЗв/год) соответственно.

Как можно видеть из табл. 3, выполнение курсов РНТ с использованием РФП на основе 13 из 17 представленных в работе β - γ -радионуклидов может осуществляться в амбулаторном режиме, т.к. значения реально вводимых активностей РФП ниже, чем соответствующие максимально допустимые значения, обеспечивающие радиационную безопас-

Таблица 3

Сравнительные данные реально вводимой терапевтической активности и расчетной допустимой активности РФП для геометрии точечного источника без поглощения

Радионуклид	$A_{\text{доп1}}$, ГБк	$A_{\text{доп2}}$, ГБк	$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
^{47}Sc	9,2	3,5	0,3–0,5	[10]
^{67}Cu	11	4,6	0,03–0,07	[11]
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	0,8	0,3	0,2–0,4	[12]
^{125}I	0,3	0,12	0,5–0,7	[13]
^{131}I	1,2	0,5	2,0–6,0	[14]
^{153}Sm	19	7,2	2,0–4,0	[12]
^{165}Dy	642	257	8,0–11,0	[15]
^{111}In	1,9	0,8	20–40	[16]
^{166}Ho	116	47	0,4–1,2	[17]
^{170}Tm	4,4	2,2	0,5–1,0	[18]
^{169}Yb	0,3	0,2	0,10–0,15	[19]
^{175}Yb	23	9,3	0,3–0,5	[20]
^{177}Lu	25	10	6,6–7,4	[21]
^{186}Re	44	18	1,3–3,0	[12]
^{188}Re	42	17	3,3–12,4	[12]
^{198}Au	3,1	1,2	2,4–3,6	[22]
^{199}Au	11	4,5	0,6–0,7	[23]

ность лиц населения, контактирующих с пациентом. Исключение составляют радионуклиды ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , применение которых в клинической практике требует необходимости соблюдения стационарного режима РНТ с пребыванием пациента в «активной» палате до момента, когда величина мощности дозы от тела пациента не достигнет безопасного значения, представленного для каждого из этих радионуклидов в табл. 3.

Однако для ^{131}I -йодид натрия госпитализация необходима только при лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, когда пациенту вводят активность 2–6 ГБк. Иначе обстоит ситуация при терапии гипертиреоза также с использованием ^{131}I . В этом случае значение введенной активности не превышает 0,6 ГБк, что меньше допустимой активности радионуклида. Следовательно, лечение таких больных возможно в амбулаторном режиме, и пациент после проведения курса РНТ может быть выписан из клиники с условием обязательного соблюдения полученных предписаний по временному ограничению его контакта с близкими. Полученные результаты расчетов для ^{131}I вполне согласуются с соответствующими рекомендациями МАГАТЭ (1,1 ГБк) и стран ЕС (0,8 ГБк) [3].

Что касается остальных радионуклидов из табл. 3, то вместо ^{111}In для мечения РФП, ранее используемых для лечения больных нейроэндокринными

опухольями, теперь используют ^{177}Lu , а при радиосиноэктомию вместо ^{198}Au применяют ^{90}Y -коллоид, т.е. радионуклиды с допустимостью амбулаторного режима использования. РФП с ^{125}I пока не могут выйти из стадии доклинических испытаний, и их клиническое применение рассматривается как мало перспективное.

Все приведенные в табл. 1–3 оценки получены исходя из ряда упрощающих допущений, приводящих к заведомому завышению уровней радиационного воздействия на контактирующих с пациентом лиц по следующим причинам:

1. В проведенных расчетах был использован стандартизованный сценарий облучения с избыточной консервативностью. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что по данным индивидуальной дозиметрии для родственников, проживающих совместно с больным и ухаживающих за ним после курса РНТ, реальные значения уровней облучения на 1–2 порядка ниже официально установленных пределов эффективной дозы 1 и 5 мЗв соответственно [2, 3, 6, 39].
2. Такой же вывод об избыточной консервативности следует сделать и относительно выбранных для расчетов геометрий облучения, за исключением, возможно, геометрии тканеэквивалентного цилиндрического фантома.
3. В расчетах не учитывалось биологическое выведение РФП из организма, которое также снижает уровни облучения лиц, постоянно контактирующих с больным. Данный эффект можно реально использовать для такого снижения, если больной после введения РФП и последующего дозиметрического контроля с результатом, препятствующим амбулаторному режиму, будет помещен в условия так называемого дневного стационара на 3–4 часа. Практика показывает, что за это время в среднем от 20 до 40 % от перорально или внутривенно введенной активности перейдет в мочевой пузырь, и после мочеиспускания такой больной может быть отпущен из отделения РНТ домой, конечно, при

положительном результате повторного дозиметрического контроля.

4. Больной должен быть снабжен письменной инструкцией по временному ограничению его контактов с другими лицами с учетом его семейных обстоятельств и жилищных условий. Такая индивидуальная инструкция составляется врачом-радиологом по результатам расчетов, выполненных медицинским физиком, в том числе и с использованием предложенной здесь методики расчетов и их результатов. Типовая форма подобной инструкции приведена в нормативном документе [40]. Проведение указанных расчетов по моделированию уровней облучения окружающих лиц особенно необходимо для тех радионуклидов, для которых в отечественных нормативных документах пока не установлены оперативные радиологические критерии по допустимости амбулаторного режима.

В табл. 4 приведены значения максимально допустимых и реальных активностей для РФП с «чистыми» β -излучающими радионуклидами, а в табл. 5 — то же самое для РФП, распадающихся с образованием радиоактивных дочерних радионуклидов, из которых первые шесть представляют собой α - β - γ -излучатели, а остальные два — β - γ -излучатели. В табл. 5 также приведены расчетные значения соответствующей мощности дозы облучения. Можно видеть, что для всех указанных в табл. 4 и 5 радионуклидов реальные активности меньше допустимых. Это позволяет отнести все РФП, меченные этими радионуклидами, к амбулаторно применяемым.

Последнее обстоятельство приобретает особую роль при проектировании системы очистки жидких радиоактивных отходов для отделений РНТ, поскольку отпадает необходимость проектирования и строительства отдельных линий и баков-накопителей спецканализации только для отходов с α -излучающими радионуклидами, у которых норматив по сбросу в хозяйственно-бытовую канализацию в 10 раз жестче, чем у β -излучателей [41].

Таблица 4

Расчет максимально допустимой активности «чистых» β -радионуклидов для трех геометрий облучения

Радионуклид	Период полураспада	A_1 , ГБк	A_2 , ГБк	A_3 , ГБк	$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
		$R_1 = 1 \text{ м}$	$R_2 = 1,15 \text{ м}$	$R_3 = 1,15 \text{ м}$		
^{32}P	14,3 сут	6,6	500	47	0,3–0,8	[32]
^{89}Sr	50,6 сут	2,4	18	17	0,15–0,2	[32]
^{90}Y	64,2 час	38	$2,9\text{E} + 3$	271	0,04–10	[33]
^{169}Er	9,4 сут	189	$1,4\text{E} + 4$	1350	0,3–0,4	[34]

Таблица 5

Максимально допустимая активность и мощность дозы 2 смешанных α - β - γ и 2 β - γ -радионуклидов для трех геометрий облучения в сравнении с реально вводимой активностью РФП

Радионуклид	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник		$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
	$R_1 = 1\text{ м}$		$R_2 = 1,15\text{ м}$		$R_3 = 1,15\text{ м}$			
	\dot{D}_1 , мкГр/ч	A_1 , ГБк	\dot{D}_2 , мкГр/ч	A_2 , ГБк	\dot{D}_3 , мкГр/ч	A_3 , ГБк		
^{223}Ra	2,9	0,2	29	2,4	27	2,2	0,02	[27]
^{213}Bi	$2,5\text{E} + 3$	182	$2,5\text{E} + 4$	$1,8\text{E} + 3$	$2,3\text{E} + 4$	$1,7\text{E} + 3$	3,5	[29]
^{225}Ac	2	0,3	23	3,2	21	3	$1,9\text{E}-3$	[28]
^{211}At	368	92	$3,7\text{E} + 3$	922	$3,4\text{E} + 3$	860	1,4	[24]
^{212}Bi	$1,8\text{E} + 3$	133	$1,8\text{E} + 4$	$1,3\text{E} + 3$	$1,7\text{E} + 4$	$1,2\text{E} + 3$	3,7	[25]
^{211}Pb	$1,7\text{E} + 3$	242	$1,7\text{E} + 4$	$2,4\text{E} + 3$	$1,6\text{E} + 4$	$2,2\text{E} + 3$	2,3	[26]
^{103}Ru	5,8	0,08	58	0,8	54	0,7	0,05	[30]
^{115}Cd	68	1,2	684	12	640	11	0,7	[31]

Все указанные выше радионуклиды (19 β - γ -излучающих, 6 α - β - γ -излучающих и 4 β -излучающих) либо уже используются в клинической практике, либо находятся в стадии доклинических испытаний, и поэтому они были рассмотрены в данной работе. Однако в литературе обсуждаются возможности использования для РНТ и других радионуклидов, в том числе ^{73}Ga , ^{75}Se , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{113}Sn , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{117}Sb , ^{123}Sn , ^{131}Cs , ^{139}Ce , ^{141}Ce , ^{149}Eu , ^{167}Tm , ^{173}Tm , ^{195}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{197}Hg [42], но оценка их радиационно-гигиенических характеристик пока представляется преждевременной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523–09.
- ICRP. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. Recommendation of the ICRP Publication 94. // Annals of the ICRP, 2004, **34**, No. 2, 80 pp.
- IAEA Publication 1417. Release of Patients after Radionuclide Therapy. Safety Reports Series No. 63. IAEA, Vienna, 2009.
- Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников. // Радиационная гигиена, 2009, **2**, № 4, С. 5–9.
- Наркевич Б.Я., Зиновьева Н.П. Уровни облучения отдельных лиц из населения от пациентов с введенными радиофармпрепаратами. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002, **47**, № 1, С. 27–33.
- Шишканов Н.Г., Бакун Ю.М., Розиев Р.А. О радиационной безопасности отдельных лиц из населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиойодотерапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **46**, № 5, С. 34–46.
- Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Клепов А.Н., Лысак Ю.В. Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме. // Радиационная гигиена, 2014, № 2, С. 26–38.
- Consolidated Guidance about Materials Licensees. Rep. NUREG-1556: Nuclear Regulatory Commission. — Washington, DC, 2008, **9**, 28 pp.
- ICRU Report 57. Conversion Coefficients for Use in Radiological Protection against External Radiation. 1998, 137 pp.
- Гусев Н.Г., Ковалев Е.Е., Осанов Д.П., Попов В.И. Защита от излучения протяженных источников. — М.: Госатомиздат, 1961, 250 с.
- Машкович В.П., Кудрявцева А.В. Защита от ионизирующих излучений: справочник. — М.: Энергоатомиздат, 1995, 496 с.
- ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. // Annals of the ICRP, **38**, No. 3, P. 7–96.
- Neves M., Teixeira F.C., Antunes I. et al. Chemical and biological evaluation of ^{153}Sm and $^{46/47}\text{Sc}$ complexes of indazolebisphosphonates for targeted radiotherapy. // Appl. Radiat. Isotopes, 2011, **69**, No. 1, P. 80–84.
- Novak-Hofer I., Schubiger P.A. Copper-67 as a therapeutic nuclide for radimmunotherapy. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2002, **29**, No. 6, P. 821–830.
- Lewington V.J. Bone-seeking radionuclides for therapy. // J. Nucl. Med., 2005, **46**, No. 1, Suppl., P. 38S–47S.
- Fondell A. Two-step targeting for effective radionuclide therapy. Preclinical evaluation of ^{125}I -labelling anthracycline delivered by tumor targeting liposomes. Dis. Ph.D., Uppsala Univ., 2011.

17. Gerard S.K., Park H.M. ^{131}I dosimetry and thyroid stunning. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, No. 12, P. 2039–2040.
18. Pinch C., Pilger A., Schwameis E. et al. Radiation synovectomy using ^{165}Dy ferric-hydroxide and oxidative DNA damage in patients with different types of arthritis. // J. Nucl. Med., 2000, **41**, No. 2, P. 250–257.
19. Valkema R., deJong M., Bakker W.H. et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [^{111}In -DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. // Seminars Nucl. Med., 2002, **32**, No. 2, P.110–122.
20. Giralt S., Bensinger W., Goodman N. et al. ^{166}Ho -DOTPM plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase 1/2 trials. // Blood, 2003, **102**, No. 7, P.2684–2691.
21. Das T., Chakraborty S., Sarma H.D. et al. ^{170}Tm -EDTMP: a potential cost-effective alternative $^{89}\text{SrCl}_2$ for bone pain palliation. // Nucl. Med. Biol., 2009, **36**, No. 5, P.561–568.
22. Ando A., Takeshita M., Ando I. et al. Study of subcellular distribution of ^{169}Yb and ^{111}In in tumor and liver. // Radioisotopes, 1977, **26**, No. 3, P. 169–174.
23. Chakraborty S., Das T., Banerjee Sh. et al. ^{175}Yb labeled hydroxyapatite: a potential agent for use in radiation synovectomy of small joints. // Nucl. Med. Biol., 2006, **33**, No. 4, P. 585–591.
24. Bakker W.H., Breeman N.A., Kwekkeboom D.J. et al. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy ^{177}Lu -[DOTA0,Tyr3]octreotate. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, **50**, No. 4, P. 265–271.
25. Kannan R., Zambre A., Chanda N. et al. Functionalized radioactive gold nanoparticles in tumor therapy. // Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2011, **4**, No. 1, P. 42–51.
26. Abrams P.G., Fritzberg A.R. Radioimmunotherapy of Cancer. — NY.: CRC Press, 2000, 416 pp.
27. Zalutsky M.R., Reardon D.A., Bigner D.D. Targeted α -particle radiotherapy with ^{211}At -labeled monoclonal antibodies. // Nucl. Med. Biol., 2007, **34**, No. 7, P. 779–785.
28. Miao Y., Hylarides M., Fisher D.R. et al. Melanoma therapy via peptide-targeted alpha-radiation. // Clin. Cancer Res., 2005, **11**, No.15, P. 5615–5621.
29. Yong K., Brechbiel M.W. Towards of ^{212}Pb as a clinical therapeutic; getting the lead in. // Dalton Trans., 2011, **40**, No. 23, P. 6068–6076.
30. Sartor O., Maalouf B.N., Hauck C.R., Macklis R.M. Targeted use of alpha particles: current status in cancer therapeutics. // Nucl. Med. Radiat. Ther., 2012, **3**, No. 4, 1000136.
31. Miederer M., Scheinberg D.A., McDevitt M.R. Realizing the potential of actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha-particle therapy application. // Adv. Drug Deliv. Rev., 2008, **60**, No. 12, P. 1371–1382.
32. Allen B.J. Systemic targeted alpha radiotherapy for cancer. // Радиационная онкология и ядерная медицина, 2013, № 2, С. 82–98.
33. Mukhopadhyay B., Mukhopadhyay K. Application of the carrier free radioisotopes of second transition series elements in the field of nuclear medicine. // J. Nucl. Med. Radiat. Ther., 2011, **2**, No. 2, 1000115.
34. Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D.K. et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. // J. Natl. Med. Assoc., 2007, **99**, No. 7, P. 785–794.
35. Kucuk O.N., Soydal C., Lacin S. et al. Selective intra-arterial radionuclide therapy with ^{90}Y microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. // World J. Surg. Oncol., 2011, **9**, No. 1, P. 86–96.
36. Rajendran J.G. Therapeutic Radioisotopes. // In: Nuclear Medicine Therapy. Ed. by J.F. Eary, W. Brenner. — NY, London: Informa Healthcare, 2007, 195 pp.
37. Ehrhardt G.I., Volkert W., Goekeler W.F., Kapsch D.N. A new Cd-115 leads to In-115m radionuclide generator. // J. Nucl. Med., 1983, **24**, No. 4, P. 342–352.
38. Хабруев П.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005.
39. Lubin E. Definitive improvement in the approach to the treated patient as a radioactive source. // J. Nucl. Med., 2002, **43**, P. 364–365.
40. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. СанПиН 2.6.1.2368–08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, 74 с.
41. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10. (в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
42. Neves M., Kling A., Oliveira A. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates. // J. Radioanalyt. Nucl. Chem., 2005, **266**, No. 3, P. 377–384.

Поступила: 16.09.2014

Принята к публикации: 19.12.2014

А.Л. Полюдин, Р.И. Юсупов

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ГАЗОДИНАМИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ В РФЯЦ ВНИИТФ

A.L. Polyudin, R.I. Yusupov

Investigation of Radioactive Gas-Dynamic Factors in the Trials of Russian Federal Nuclear Center VNIIEF

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение закономерностей перераспределения урана во время разовых децентрализованных выбросов.

Материалы и методы: Проводился отбор проб аэрозолей аспирационным и седиментационным способами. Отбирались почвы на расстоянии до 250 м от точек выброса и закладывались почвенные разрезы с учетом элементарных геохимических ландшафтов. В отобранных образцах проб проводилось определение урана стандартным спектрофотометрическим методом с использованием трибутилфосфата и арсеназо III.

Результаты: Среднее содержание урана в воздухе защитных зданий после проведения разового децентрализованного выброса изменялось от 0,40 до 1,56 Бк/м³. Расчетная доза находилась в диапазоне от $2,11 \times 10^{-6}$ до $5,91 \times 10^{-5}$ мЗв. Исследование фракционного распределения аэрозолей показало, что содержание частиц размером до 2 мкм не превышает 46 %. Содержание урана в верхнем пятисантиметровом слое почвы находилось в диапазоне от 32 до 151 мг/кг. Содержание урана в закладываемых почвенных профилях не превышало 360 мг/кг.

Выводы: 1. Среднее содержание урана в воздухе защитных зданий после проведения опыта варьировалось от 0,40 Бк/м³ до 1,84 Бк/м³. Среднее содержание урана в воздухе опытных полей изменялось от 0,15 Бк/м³ до 1,77 Бк/м³. Расчетная доза составляла не более $5,91 \times 10^{-5}$ мЗв. До половины аэрозолей оседало на расстоянии 10 км от точки разового децентрализованного выброса. Доля частиц, определяющих основное поражающее воздействие (т.е. до 2 мкм) достигало 45,7 %.

2. Содержание урана в исследуемых почвах от 6 до 15 раз больше, чем зарегистрированное максимальное природное содержание урана. Максимальные показатели содержания урана в почвах опытного поля связаны с наличием торфяных горизонтов, а также с высокими показателями плотности почвы. Доля водорастворимой формы урана достигала 1 %, а подвижной — 91 %.

3. Уран в верхних горизонтах почвы супераквальной и субаквальной позиции сосредоточен в наиболее мобильной форме (обменной или подвижной), связанной с солями натрия, калия, кальция и водорастворимыми карбонатами. В почвах супераквальной позиции уран в большей степени связывается с полуторными оксидами. В почвах элювиальной позиции уран связан с полуторными оксидами. До 95 % урана в дальнейшем, скорее всего, будет перераспределяться в нижележащие горизонты почвы.

Ключевые слова: долгоживущие радионуклиды, уран, формы нахождения, почвы, выбросы

ABSTRACT

Purpose: The study of the redistribution of uranium during the one-time decentralized emissions.

Material and methods: Were sampled aerosol aspiration and sedimentation processes. Selected soil at a distance of 250 m from the emission points and laid soil profiles, taking into account the elementary geochemical landscapes. In a sample of uranium samples were determined standard spectrophotometric method using tributyl phosphate and arsenazo III.

Result: The average uranium content in the air since the protective buildings decentralized single peak changes from 0.40 to 1.56 Bq/m³. The estimated dose no more $5,91 \times 10^{-5}$ mSv. Investigation showed fractional aerosol distribution of particles up to 2 mm is not more than 46 %. The uranium content in the five-centimeter top layer of soil is in the range of from 32 to 151 mg/kg. The content of uranium in soil profiles pledged not exceed 360 mg/kg.

Conclusion: 1. The average uranium content in the air since the protective buildings experiment varies from 0.40 to 1.84 Bq/m³. The average uranium content in the air pilot fields varies from 0.15 to 1.77 Bq/m³. The estimated dose is not more than $5,91 \times 10^{-5}$ mSv. Up to half of aerosols deposited at a distance of 10 km from the point of a single decentralized output. Fraction of particles that determine the primary effects of exposure (ie up to 2 microns) reaches 45.7 %.

2. The uranium content in the studied soils from 6 to 15 times greater than the maximum recorded natural uranium content. Maximum rates of uranium in soils experimental field associated with the presence of peat horizons, as well as high rates of soil density. Proportion of water-soluble forms of uranium reaches 1 %, and the mobile — 91 %.

3. Uranium in the upper soil horizons supraaqual and subaqueous position is concentrated in the most mobile form (exchange or mobile) associated with the salts of sodium, potassium, calcium and soluble carbonates. In soils supraaqual position uranium increasingly. In soils of eluvial position associated with uranium sesquioxide. Up to 95 % of the uranium in the future is likely to be redistributed into the underlying soil horizon.

Key words: long-lived radionuclides, uranium, forms of occurrence, soil emissions

Введение

Российский федеральный ядерный центр «Всероссийский НИИ технической физики им. акад. Е.И. Забабахина» в процессе своей деятельности

проводит нерегулярные разовые выбросы урана. Фактический годовой выброс урана не превышает установленных нормативов предельно-допустимых выбросов [1].

Российский федеральный ядерный центр — ВНИИ технической физики им. академика Е. И. Забабахина, Снежинск, Россия. E-mail: anderggg@mail.ru

E.I. Zababakhin Russian Federal Nuclear Center — Russia Research Institute of Technical Physics, Snezhinsk, Russia. E-mail: anderggg@mail.ru

Вопрос концентрации и распределения радиоактивных аэрозолей имеет большое значение, т. к. определяет воздействие ключевых радиационных факторов, влияющих на получение доз облучения работающим персоналом.

Аэрозоли, особенно радиоактивные, вызывают букет хронических заболеваний: хроническую obstructивную болезнь легких, хроническую лучевую болезнь, пневмосклероз, пневмокониоз, рак легких и пр. [2–4].

Целью работы является изучение особенностей перераспределения урана в ключевых компонентах природной среды.

Материал и методы

Исследование проводилось на территории Челябинской области. Место отбора проб — территория РФЯЦ «ВНИИТФ им. акад. Е. И. Забабахина», которая в рамках административно-территориального деления относится к Каслинскому району Челябинской области, а с точки зрения зонального деления — к горно-лесной зоне [5].

На протяжении пяти лет проводилось исследование содержания и фракционного состава аэрозолей, содержащих уран, непосредственно после выброса. Концентрации урана в воздухе опытных полей района исследований определялись аспирационным методом с использованием аэрозольных пробоотборников ОП–280 ТЦС и фильтров АФА РСП–20. Исследование фракционного состава аэрозолей проводилось с использованием пятикаскадного импактора Р 56 — П 1175. Принцип работы данного прибора заключается в осаждении частиц определенного размера в соответствии с законом Стокса на определенные пластины (покрытые вазелином). Отобранные пробы консервировались и отправлялись для дальнейшего анализа в лабораторию.

Для оценки распределения урана в результате выброса отбирались пробы почвогрунта (глубиной до 5 см) на расстоянии 100 и 250 м от источника выброса и закладывались почвенные разрезы в соответствии с классом элементарных геохимических ландшафтов, который устанавливался методом комплексного физико-географического профилирования [20]. Почвогрунт из почвенных разрезов вынимали слоями с учетом глубины отобранной пробы, после чего высушивали до воздушно-сухого состояния и просеивали через сито с ячейкой 1 мм.

Для оценки возможных подходов исследования содержания урана в почвогрунте исследовалось содержание урана в различных вытяжках (дистиллированная вода, 1М HNO₃, 7М HNO₃, предварительно доведенной до pH = 2). Проводилось последовательное выделение 6 форм урана: обменной (выщела-

чивалась 1М CH₃COONa при pH водной вытяжки), подвижной (1М CH₃COONa, pH = 5), восстанавливаемой (0,04М [NH₃OH]Cl, pH = 2), окисляемой (0,008М HNO₃, pH = 2), кислоторастворимой (7М HNO₃) и остаточной (HF + HNO₃) [21, 22].

Определение содержания урана в пробах воздуха и различных вытяжках проводили спектрофотометрическим методом с использованием трибутилфосфата и арсеназо III [6, 7].

Результаты и обсуждение

Средние концентрации урана в пробах воздушной среды после газодинамического эксперимента представлены в табл. 1, рис. 1. Количество взрывчатого вещества (в тротиловом эквиваленте) и массы урана усреднены.

Таблица 1

Усредненная объемная активность урана в пробах воздуха после газодинамического эксперимента

№ группы	Концентрации урана на опытном поле, Бк/м ³	Концентрации урана в защитном здании, Бк/м ³	Факт наличия атмосферных осадков
1	0,15–0,23	0,29–0,39	осадки отсутствовали
2	0,46–0,71	0,21–0,23	осадки отсутствовали
3	0,71–1,77	0,25–1,56	осадки отсутствовали
	0,17–0,30	0,30–0,35	обложные осадки

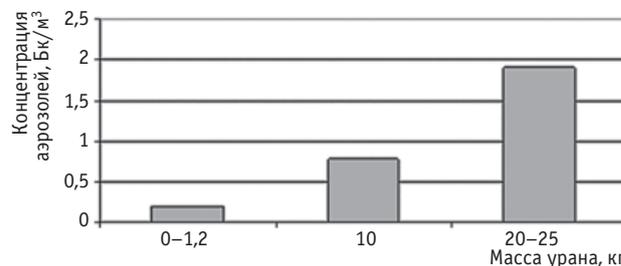


Рис. 1. Содержание аэрозолей урана при нерегулярном разовом выбросе в зависимости от массы урана в выбросе

Среднее содержание урана в воздухе защитных зданий после проведения разового нерегулярного выброса изменялось от 0,40 до 1,56 Бк/м³. Среднее содержание урана в воздухе опытных полей колебалось от 0,15 до 1,77 Бк/м³. Условно все эксперименты можно разделить на 3 группы.

Первая группа: содержание урана в выбросе не превышало 1,5 кг. Содержание аэрозолей в воздухе опытного поля не превышало фоновых значений и составляло на опытном поле 0,218 Бк/м³ и 0,396 Бк/м³ в защитном здании. Расчетная доза составляла не более $2,11 \times 10^{-6}$ мЗв.

Вторая группа: масса урана 10 кг. Содержание урана составляло в защитном здании 0,21 Бк/м³, на опытном поле — до 0,77 Бк/м³, что больше фоновых значений в 1,5–2 раза. Расчетная доза не более $2,11 \times 10^{-5}$ мЗв.

Третья группа: содержание урана в выбросе более 20 кг. Содержание урана составляло в защитном здании до 1,57 Бк/м³, на опытном поле — 1,77 Бк/м³. Расчетная доза составляет не более $5,91 \times 10^{-5}$ мЗв. Концентрации урана на опытном поле, представленные в табл. 1, сохранялись в течение 20–30 мин после опыта, после чего содержание урана в аэрозолях приходило к фоновым значениям. Поэтому при расчете дозы внутреннего облучения и оценке допустимой объемной активности для персонала использовался промежуток времени 30 мин.

В течение указанного периода проводилось исследование фракционного состава аэрозолей. Усредненные результаты измерений приведены в табл. 2.

Таблица 2

Усредненные концентрации урана в пробах воздушной среды после выброса

№	D, мкм аэроз.	Осаждение аэрозолей при выбросе, км	Концентрации урана на опытном поле, Бк/м ³	Доля фракции, %
1	30,50	8,3	0,35 ± 0,01	40,8
2	13,50	42,0	0,04 ± 0,03	4,3
3	5,90	220,0	0,08 ± 0,01	9,1
4	2,00	$1,9 \times 10^3$	0,19 ± 0,02	22,1
5	0,76	13×10^3	0,17 ± 0,01	20,2
6	0,28	98×10^3	0,03 ± 0,03	3,4
	Сумма		0,85	

Таблица 3

Содержание урана в пробах почвы на расстоянии 100 и 250 м от точки разового децентрализованного выброса урана

№	Расстояние и направление от точки взрыва	Содержание урана, мг/кг				Плотность почвы, г/см ³	рН	
		в почве	в водной вытяжке	7M HNO ₃	1M HNO ₃		H ₂ O	KCl
1	100 / запад	77,98 ± 0,82	0,12 ± 0,09	21,12 ± 0,34	19,14 ± 2,11	2,81	6,61	5,08
2	100 / северо-запад	64,00 ± 0,42	0,15 ± 0,01	44,83 ± 0,88	42,11 ± 4,81	3,04	5,99	4,08
3	100 / север	97,40 ± 0,31	0,26 ± 0,03	74,96 ± 0,21	73,28 ± 0,34	1,91	6,14	4,65
4	100/северо-восток	114,00 ± 0,81	0,01 ± 0,01	14,67 ± 0,12	12,61 ± 0,49	4,49	5,52	3,64
5	100 / восток	151,26 ± 10,17	0,09 ± 0,02	18,01 ± 0,61	16,34 ± 0,88	4,28	5,33	3,77
6	100 / юго-восток	82,82 ± 1,18	0,27 ± 0,05	41,28 ± 0,71	39,16 ± 1,14	4,05	5,60	4,18
7	100 / юг	77,02 ± 3,86	0,13 ± 0,05	39,82 ± 0,66	34,88 ± 2,03	2,94	5,52	3,83
8	100 / юго-запад	87,00 ± 3,77	0,23 ± 0,18	33,79 ± 0,11	29,81 ± 0,35	2,26	4,92	4,25
9	250 / запад	83,83 ± 2,34	0,13 ± 0,01	18,67 ± 0,19	19,73 ± 0,92	1,92	5,36	3,92
10	250 / северо-запад	79,00 ± 0,13	0,01 ± 0,02	26,46 ± 0,33	24,62 ± 0,32	2,48	5,43	4,08
11	250 / север	165,00 ± 1,38	0,12 ± 0,09	70,14 ± 0,54	68,30 ± 0,16	0,92	4,41	3,77
12	250/северо- восток	79,00 ± 2,54	0,01 ± 0,01	42,77 ± 0,31	43,18 ± 0,05	3,26	5,31	4,30
13	250 / восток	176,96 ± 1,36	0,12 ± 0,01	38,45 ± 0,73	47,61 ± 0,41	2,62	5,83	4,47
14	250 / юго-восток	32,24 ± 2,18	0,27 ± 0,04	29,37 ± 0,99	24,88 ± 1,82	2,83	4,24	3,81
15	250 / юг	102,98 ± 0,34	0,18 ± 0,05	25,82 ± 0,22	21,59 ± 0,36	2,26	5,08	3,76
16	250 / юго-запад	72,67 ± 0,77	0,13 ± 0,09	61,32 ± 0,54	58,83 ± 0,58	3,04	4,88	4,33

Скорость оседания примесей рассчитана в соответствии с предложенной ранее методикой расчета [8], средней высотой пограничного слоя исследуемой местности [9] и средней скоростью ветра на высоте более 200 м, равной примерно 8 м/с. [10].

До половины аэрозолей оседало на расстоянии 10 км от точки разового децентрализованного выброса. Доля частиц, определяющих основное воздействие на здоровье человека (т.е. до 2 мкм), достигала 45,7 % [4].

Проводились исследования содержания урана в почвогрунте. Пробы отбирались на расстоянии 100 и 250 м от точки взрыва с учетом ландшафтных особенностей территории с целью оценки влияния деятельности института на содержание, накопление и распределение урана в наиболее консервативном элементе экосистемы, определяющем перераспределение выбросов в объектах окружающей среды. Отбор проб производился до глубины 5 см. Измерялись: плотность почвы, гранулометрический состав, рН водной и солевой вытяжек. Результаты представлены в табл. 3.

Среднее содержание урана 5 см слоя подзолистой почвы лесной зоны Русской равнины составляла, по данным различных источников, от $1,2 \times 10^{-4}$ до $5,05 \times 10^{-4}$ мг/кг [11–13]. Максимальная концентрация урана в почве — 11,7 мг/кг [14]. Средняя фоновая концентрация урана в почве — около 2 мг/кг [15]. Содержание урана в «фоновом» участке — 0,2 мг/кг. Видно, что содержание урана в почвогрунте от 6 до 17 раз больше, чем зарегистрированное максимальное природное содержание урана, и до 370 раз больше, чем содержание урана на «фоновом» участке.

Плотность почвогрунта значительно превосходит типичные показатели [16] (в 3–4 раза), характерные для данного гранулометрического состава, что, вероятно, обусловлено использованием тяжелой техники при проведении работ.

Максимальное содержание урана в отобранных пробах зафиксировано в точках 4 и 11, а также 5 и 13. Точки 4, 11, 15 — это заболоченный участок, характеризующийся наличием торфа. Точки 4, 5, 6 и 13 характеризуются максимальными значениями плотности почвы, в связи с чем в точке 5 отсутствует растительный покров (следствие работы тяжелой техники).

Исследование водной вытяжки — один из способов изучения почвенных растворов, связанных, особенно при полупромывном и промывном типе водного режима, с грунтовыми водами. Доля водорастворимой формы урана варьировалась от 0,01 до 1 %. Схожие работы, проводившиеся в 30-км зоне ЧАЭС, показали переход урана из почв в дистиллят не более $3,2 \times 10^{-3}$ % [17].

Доля подвижной формы урана, вымываемая 1М HNO_3 , может быть качественным индикатором загрязнения территории. В естественных условиях она

не превышает 20–30 % [18]. В нашем случае показатель варьируется от 11 до 91 %. Он не превышает только в точках 1, 9 (точки, находящиеся непосредственно за защитным зданием для персонала).

По литературным данным, спецификой децентрализованных выбросов может являться выпадение труднорастворимых, более крупных частиц аэрозолей ближе к точке взрыва. Более мелкие частицы, входящие в подвижную форму, выпадают дальше от точки взрыва [18]. Роза ветров на данной территории характеризуется увеличением повторяемости ветра по направлениям: северо-запад, северо-восток, юго-запад, юго-восток. По данным направлениям идет увеличение доли подвижной формы урана в пробе почвогрунта на расстоянии 250 м. По другим направлениям — 100 м.

Для анализа нахождения урана в почвогрунтах также проводилось определение форм данного элемента [21, 22]. Результаты определения форм нахождения урана приведены в табл. 4–6 и рис. 2 и 3.

Закладывались три разреза глубиной по 50 см каждый. Первый располагался на расстоянии 100 м юго-западнее точки выброса. Отобранные пробы относились к почвогрунтам супераквальной позиции.

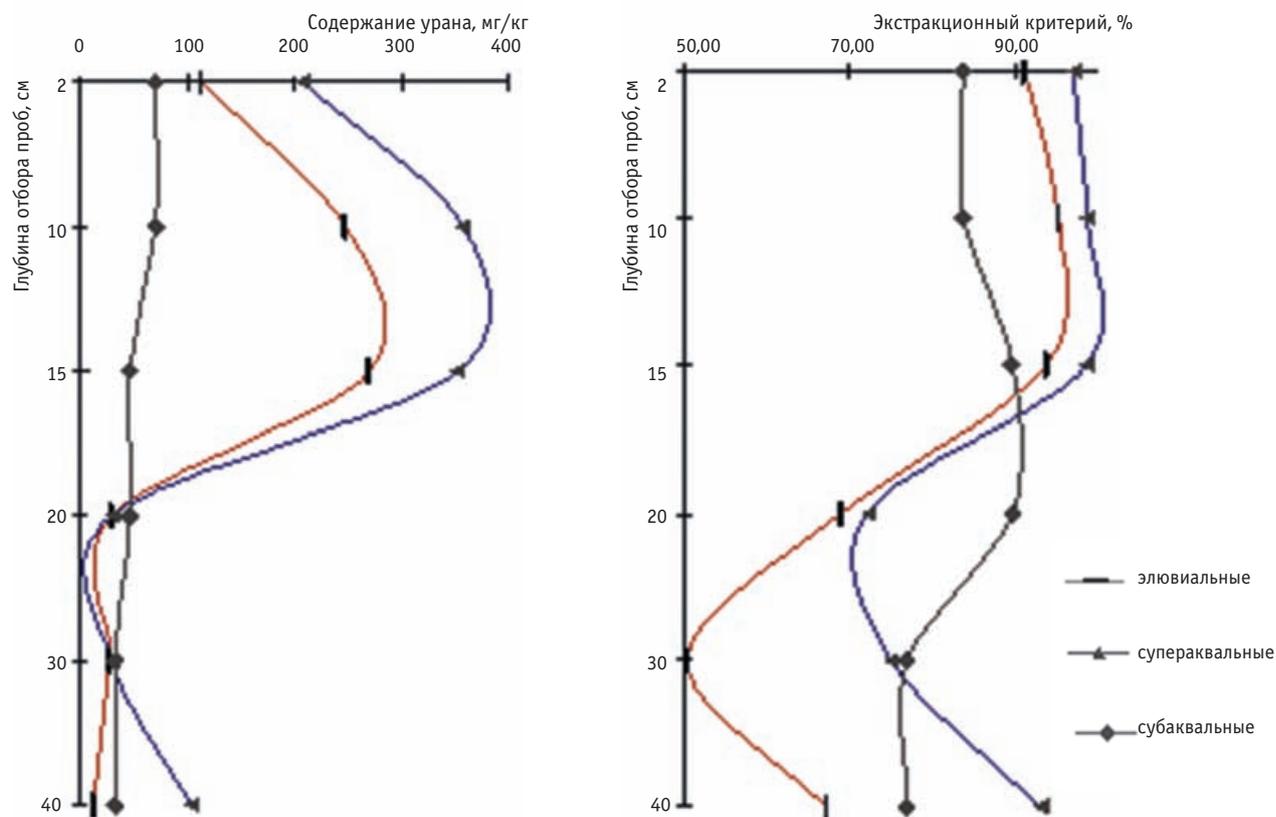


Рис. 2. Распределение общего содержания урана и экстракционный критерий исследуемых почв внутреннего полигона

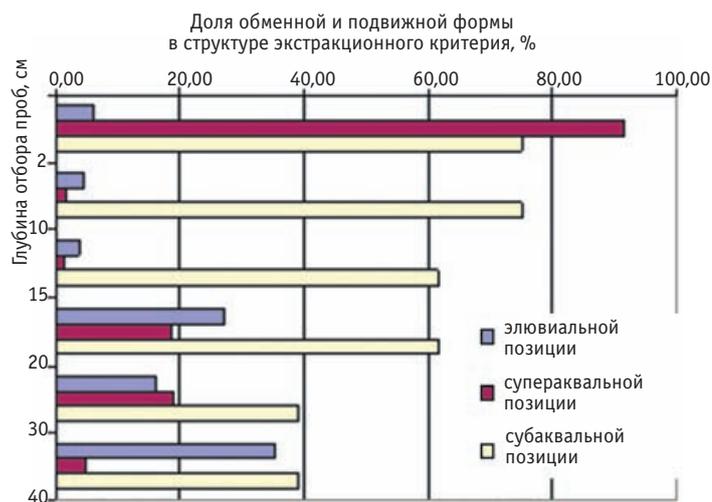


Рис. 3. Доля обменной и подвижной формы в структуре экстракционного критерия почв внутреннего полигона РФЯЦ ВНИИТФ, %

Второй разрез закладывался на расстоянии 120 м западнее и относился к почвогрунтам субаквальной позиции. Третий — на расстоянии 250 м юго-западнее

точки выброса. Отобранные образцы относятся к почвогрунтам элювиальной позиции.

Первый разрез отбирался в лесу, относительный перепад высот от уреза болота не превышал 0,5 м. Второй отобран на болоте. Третий — на расстоянии 100 м от уреза воды, относительный перепад высот 20 м.

В почвах элювиальной позиции содержание обменной фракции урана варьировалось от 1,1 до 8,12 мг/кг, подвижной — от 1,00 до 3,08 мг/кг, восстанавливаемой — от 1,54 до 9,41 мг/кг, окисляемой — от 1,09 до 1,30 мг/кг, кислоторастворимой — от 3,44 до 234,13 мг/кг, остаточной — от 4,33 до 17,29 мг/кг. Общее содержание урана в исследуемых пробах находилось в диапазоне от 13,25 до 271,26 мг/кг.

Для обменной, подвижной и восстанавливаемой фракций видно отчетливое преобладание данных фракций в верхней части исследуемых почв.

В почвах супераквальной позиции содержание обменной фракции урана колебалось от 1,12 до 176,32 мг/кг, подвижной — от 2,33 до 8,11 мг/кг, восстанавливаемой — от 2,28 до 37,60 мг/кг, окисляемой — от 3,82 до 20,11 мг/кг, кислотораствори-

Таблица 4

Формы нахождения урана в пробах почвогрунта разреза № 1, мг/кг

№	Глубина отбора пробы почвогрунта, см	Обменная	Подвижная	Восстанавливаемая	Окисляемая	Кислоторастворимая	Остаточная	Сумма
1	2	176,32 ± 0,38	8,11 ± 0,19	2,36 ± 0,94	3,82 ± 3,18	10,84 ± 0,31	6,43 ± 0,34	207,87
2	6	2,34 ± 0,15	2,49 ± 1,34	3,25 ± 0,88	9,00 ± 4,48	337,27 ± 0,26	4,81 ± 0,48	359,15
3	10	2,13 ± 0,67	2,33 ± 0,38	3,41 ± 0,73	11,54 ± 0,55	328,76 ± 0,74	5,24 ± 0,56	353,41
4	17	1,09 ± 0,44	3,03 ± 0,97	2,33 ± 0,53	7,70 ± 0,64	7,76 ± 0,65	8,52 ± 0,18	30,43
5	25	1,12 ± 0,51	3,04 ± 0,56	2,28 ± 0,73	7,37 ± 0,88	8,16 ± 0,31	7,33 ± 0,37	29,30
6	40	1,47 ± 0,64	3,19 ± 0,71	37,60 ± 0,91	20,11 ± 0,37	35,09 ± 0,28	7,31 ± 0,33	104,77

Таблица 5

Формы нахождения урана в пробах почвогрунтов разреза № 2, мг/кг

№	Глубина отбора пробы почвогрунта, см	Обменная	Подвижная	Восстанавливаемая	Окисляемая	Кислоторастворимая	Остаточная	Сумма
1	10	9,47 ± 0,71	35,57 ± 0,34	6,30 ± 0,57	2,90 ± 0,53	5,66 ± 0,42	11,66 ± 0,51	71,57
2	22	4,97 ± 0,38	20,93 ± 0,86	5,54 ± 0,76	5,76 ± 0,88	4,84 ± 0,34	4,87 ± 0,72	46,90
3	37	2,55 ± 0,55	7,70 ± 0,73	1,98 ± 0,99	8,87 ± 0,81	5,00 ± 0,65	7,79 ± 0,52	33,89

Таблица 6

Формы нахождения урана в пробах почвогрунта разреза № 3, мг/кг

№	Глубина отбора пробы почвогрунта, см	Обменная	Подвижная	Восстанавливаемая	Окисляемая	Кислоторастворимая	Остаточная	Сумма
1	2	3,16 ± 0,48	3,08 ± 0,34	9,41 ± 0,81	1,30 ± 0,79	86,24 ± 0,24	10,14 ± 0,31	113,33
2	6	8,12 ± 1,85	2,35 ± 0,41	8,36 ± 0,32	1,01 ± 0,34	217,36 ± 0,18	12,16 ± 0,17	249,36
3	10	7,21 ± 3,12	2,11 ± 0,11	9,34 ± 0,51	1,18 ± 0,91	234,13 ± 0,11	17,29 ± 0,67	271,26
4	17	1,55 ± 0,51	3,18 ± 0,18	6,55 ± 0,06	1,24 ± 0,88	8,18 ± 0,33	9,31 ± 0,39	30,01
5	25	1,18 ± 0,88	1,00 ± 0,37	2,11 ± 0,03	1,09 ± 0,34	9,21 ± 0,21	14,34 ± 0,57	28,93
6	40	1,74 ± 0,34	1,03 ± 0,61	1,54 ± 0,54	1,17 ± 0,51	3,44 ± 0,72	4,33 ± 0,22	13,25

мой — от 7,76 до 337,27 мг/кг, остаточной — от 4,81 до 8,52 мг/кг. Общее содержание урана в исследуемых пробах находилось в диапазоне от 29,30 до 359 мг/кг.

В почвах субаквальной позиции содержание обменной фракции урана варьируется от 2,55 до 9,47 мг/кг, подвижной — от 7,70 до 38,57 мг/кг, восстанавливаемой — от 1,98 до 6,30 мг/кг, окисляемой — от 2,90 до 8,87 мг/кг, кислоторастворимой — от 4,84 до 5,00 мг/кг, остаточной — от 4,87 до 11,66 мг/кг. Общее содержание урана в исследуемых пробах находилось в диапазоне от 30,89 до 71,57 мг/кг.

Уран сконцентрировался преимущественно в верхних горизонтах почвы. Основная доля урана приходится на антропогенную часть данной почвы и описывается экстракционным критерием.

Исследование форм нахождения урана показало, что уран в элювиальной и супераквальной позициях исследуемых почвогрунтов сконцентрирован преимущественно в кислоторастворимой форме (связан с полуторными оксидами). В почвах супераквальной позиции значительный вклад в верхних горизонтах почвы вносит обменная форма. Содержание урана в почвах субаквальной позиции формировалось за счет подвижной формы урана.

Доля обменной и подвижной фракции в структуре экстракционного критерия приведена на рис. 3. В пробах почв субаквальной и супераквальной позиции данная доля достигает почти 100 %, в отличие от проб элювиальной позиции, где данная форма, вероятнее всего, выносится как в нижележащие горизонты, так и в подчиненные формы рельефа (супераквальную и субаквальную позиции).

Содержание урана в почве не нормируется. Почва является депонирующей средой, влияющей на содержание данного элемента в прочих компонентах природной среды. Исходя из имеющихся подходов, характеризующих вымывание урана из почвы грунтовыми водами (первый подход — вымывание урана дистиллированной водой, второй — растворами, имитирующими грунтовые воды (в данной ситуации сумма обменной и подвижной формы), третий — вымывание потенциально подвижной формы урана (сумма обменной, подвижной, восстанавливаемой и окисляемой форм)), содержание данного элемента превышало 0,3 мг/кг (допустимый уровень вмешательства по содержанию урана в питьевой воде).

Выводы

1. Среднее содержание урана в воздухе защитных зданий после проведения опыта варьировалось от 0,40 до 1,84 Бк/м³. Среднее содержание урана в воздухе опытных полей изменялось от 0,15 до 1,77 Бк/м³. Данные показатели превышали допустимый уровень, составляющий 1,1 Бк/м³, что тре-

бует использования средств защиты органов дыхания при проведении работ. Расчетная эффективная доза составляла не более $5,91 \times 10^{-5}$ мЗв за опыт.

2. До половины аэрозолей осело на расстоянии 10 км от точки разового децентрализованного выброса. Доля частиц, определяющих основное воздействие на здоровье человека (т.е. до 2 мкм) достигала 45,7 %.
3. Превышение содержания урана в исследуемых почвогрунтах достигает 370 раз над его содержанием на «фоновом» участке, и 6–15 раз — над зарегистрированным максимальным природным содержанием данного элемента. Максимальные показатели содержания урана в верхнем 5-см слое почвогрунтов связаны с наличием торфяных горизонтов, а так же с высокими показателями плотности.
4. Доля водорастворимой формы урана достигала 1 %, подвижной — 91 %. Доля урана, характеризующего антропогенную составляющую (сумма обменной, подвижной, восстанавливаемой, окисляемой и кислоторастворимой), достигала 98 %.
5. Уран в верхних горизонтах почвы супераквальной и субаквальной позиции сосредоточен в наиболее мобильной форме (обменной или подвижной), связанной с солями натрия, калия, кальция и водорастворимыми карбонатами. Общее содержание урана (образцы почвогрунтов элювиальной и супераквальной позиции) обусловлено наличием кислоторастворимой формы (формы антропогенного происхождения, условно неподвижной и связанной с полуторными оксидами).
6. Содержание урана в почве/почвогрунтах не нормируется. Доля урана, вымываемого грунтовыми водами, при любом подходе к данному вопросу превышает 0,3 мг/кг (допустимый уровень вмешательства по содержанию урана в питьевой воде).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Полудин А.Л., Файзрахманов Ф.Ф.* Исследование концентрации радионуклидов в воздушной среде опытных полей при газодинамических исследованиях. // В сб.: «Промышленная безопасность и экология». — Саров, 2010, С. 3–8.
2. *Малашенко А.В.* Многофакторный генезис профессиональной легочной патологии у горнорабочих урановых шахт. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2009, **54**, № 2, С. 5–12.
3. *Малашенко А.В.* Рак легкого у шахтеров урановых рудников осадочного месторождения. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2007, **52**, № 6, С. 10–12.
4. *Мордашаева В.В.* Длительность поступления урана и его распределения в органах и тканях человека. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, **49**, № 2, С. 5–12.

5. *Козаченко В.П.* Обоснование приемов рационального использования, обработки и мелиорации земель сельскохозяйственного назначения Челябинской области. — Челябинск: ЧелГУ, 1999, 134 с.
6. *Марей Н.А., Зыкова А.С.* Методические рекомендации по санитарному контролю за содержанием радиоактивных веществ в объектах внешней среды. — М.: Вторая типография, 1980, 336 с.
7. *Спурный К., Йех Ч., Седлачек Б.* Аэрозоли. — М.: Атомиздат, 1964, 359 с.
8. *Фукс Н.А.* Механика аэрозолей. — М.: Изд-во академии наук СССР, 1955, 340 с.
9. *Безуглая Э.Ю.* Климатические характеристики условий распространения примесей в атмосфере. — СПб.: Гидрометеоздат, 1983, 328 с.
10. *Бызова Н.Л.* Типовые характеристики нижнего 300-метрового слоя атмосферы по измерениям на высотной мачте. — М.: Московское отделение гидрометеоздата, 1982, 69 с.
11. *Виноградов А.П.* Основные черты геохимии урана. — М.: АН СССР, 1963, 352 с.
12. *Виноградов А.П.* Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. М.: АН СССР, 1957, 238 с.
13. *Гуськова В.Н.* Уран. Радиационно-гигиеническая характеристика. — М.: Атомиздат, 1972, 215 с.
14. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации. Доклад научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной ассамблее за 1988 г. НКДАР ООН. — М.: Мир, 1993, 728 с.
15. Пределы поступления радионуклидов для работающих с радиоактивными веществами в открытом виде. Публикация 30 МКРЗ. Часть 3. — М.: Энергоатомиздат, 1984, 540 с.
16. *Шейн Е.В., Гончаров В.М.* Агрофизика. — Ростов на Дону: Феникс, 2006, 400 с.
17. *Смирнова Е.А.* Выщелачивание радионуклидов из почвы и частиц радионуклидных выпадений 30-километровой зоны ЧАЭС. // Труды Радиевого ин-та им. В.Г. Хлопина. 2009, XIV, С. 311–317.
18. *Ладонин Д.В.* Соединения тяжелых металлов в почвах — проблемы и методы изучения. // Почвоведение, 2002, № 6, С. 682–692.
19. *Протасов Н.А.* Геохимия природных ландшафтов. — Воронеж: Полиграфический центр Воронежского гос. ун-та, 2008, 36 с.
20. *Уралбеков Б.М., Сатыбалдиев Б.С., Назаркулова Ш.Н.* Уран и радий в минеральных составляющих почв месторождения Курдай. // В сб.: «Материалы международной конференции по аналитической химии и экологии». — Алматы: КазНУ, 2010, С. 86–93.
21. *Tessier A.* Sequential Extraction Procedure for the Speciation of Particulate Trace Metals. // Analytical Chemistry, 1979, 51, P. 844–851.

Поступила: 13.03.2015

Принята к публикации: 27.05.2015

**Т.В. Азизова¹, Р. Хэйлок², М.Б. Мосеева¹, М.В. Пикулина¹,
Е.С. Григорьева¹**

**РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ
РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК»: 1948–1982**

T.V. Azizova¹, R. Haylock², M.B. Moseeva¹, M.V. Pikulina¹, E.S. Grigorieva¹

**Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended
Mayak Worker Cohort: 1948–1982**

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) (коды МКБ-9: 430–438) в когорте работников, впервые нанятых на ПО «Маяк» в период с 1948 по 1982 г., и наблюдавшихся до конца 2008 г. (22377 человек).

Материал и методы: Работники изучаемой когорты подвергались профессиональному пролонгированному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила 0,54 Гр у мужчин и 0,44 Гр у женщин. На конец периода наблюдения в изучаемой когорте зарегистрированы 8717 случаев ЦВЗ в течение 425735 человеко-лет наблюдения и 1578 смертей от ЦВЗ в течение 836078 человеко-лет наблюдения.

Результаты: Исследование показало, что заболеваемость и смертность от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» зависели от таких нерадикационных факторов как пол, достигнутый возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, повышенная масса тела. После введения поправки на нерадикационные факторы (пол, возраст, календарный период, период найма, завод, курение, употребление алкоголя) были выявлены статистически значимые возрастающие тренды заболеваемости ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения и суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения; избыточные относительные риски на единицу дозы (ИОР/Гр) составили 0,46 (95 % ДИ 0,37–0,57) и 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,42) соответственно на основе линейной модели. Поправка на дополнительные факторы (артериальная гипертензия, индекс массы тела, продолжительность работы, индекс курения и суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения при анализе зависимости риска от внешнего облучения и наоборот) практически не повлияла на полученные результаты. Впервые статистически значимый возрастающий тренд смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего облучения был обнаружен в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр, после введения поправки на нерадикационные факторы; ИОР/Гр составил 0,84 (95 % ДИ, 0,09–1,92).

Выводы: В результате исследования выявлена статистически значимая зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения.

Ключевые слова: цереброваскулярные поражения, заболеваемость, смертность, гамма-облучение, альфа-облучение, ПО «Маяк», профессиональное облучение

ABSTRACT

Purpose: To analyze risks of incidence and mortality from cerebrovascular diseases (CeVD) (430–438 ICD-9 codes) in a cohort of workers first employed at the Mayak Production Association (Mayak PA) in 1948–1982 and followed up to the end of 2008 (22,377 individuals).

Material and methods: Workers of the study cohort were exposed occupationally to prolonged external gamma and internal alpha radiation. The mean (\pm standard deviation) total dose from external gamma-radiation was 0.54 \pm 0.76 Gy for males and 0.44 \pm 0.65 Gy for females. 8,717 CeVD incidences during 425,735 person-years of the follow-up and 1,578 deaths from CeVD during 836,078 person-years of the follow-up have been registered by its end.

Results: The analysis revealed the association of incidence and mortality from CeVD in the cohort of Mayak PA workers with such non-radiation factors as gender, attained age, smoking, alcohol consumption, hypertension, obesity, etc. Significant upward trends with total absorbed dose from external gamma radiation and with total absorbed dose from internal alpha radiation were found for CeVD incidence after adjustment for non-radiation factors (gender, age, calendar period, period of first employment, facility type, smoking and alcohol consumption); excess relative risks per unit dose (ERR/Gy) based on linear model were 0.46 (95 % confidence intervals CI 0.37–0.57) and 0.28 (95 % CI 0.16–0.42), respectively. Additional adjustments (for hypertension, body mass index, duration of employment, smoking index and total absorbed dose from internal alpha radiation while analyzing the association with external dose and vice versa) had a marginal effect on the obtained results. It is the first time when a significant upward trend with dose from internal radiation was found for CeVD mortality among a sub-cohort of workers exposed to alpha radiation at total absorbed liver dose below 1.0 Gy adjusted for non-radiation factors with ERR/Gy 0.84 (95 % CI 0.09–1.92).

Conclusions: The study established the statistically significant association of CeVD incidence risk with external gamma and internal alpha radiation.

Key words: cerebrovascular disease, incidence, mortality, gamma-radiation, alpha-radiation, Mayak PA, occupational exposure

¹ Южно-Уральский Институт Биофизики, Озерск, Челябинская обл., Россия. E-mail: clinic@subi.su

² Министерство здравоохранения Англии, Чилтон, Великобритания

¹ Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su

² UK Health Ministry, Chilton, UK

Введение

Настоящая статья продолжает серию публикаций по неопухолевым эффектам облучения в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония [1–7]. Ранее в исследовании Azizova et al. 2010a [1] был показан статистически значимый повышенный риск заболеваемости ЦВЗ (ЦВЗ: 430–438 коды МКБ–9) в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на предприятие в 1948–1958 гг., и подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 0,5 Гр или внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,1 Гр по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в меньших дозах. После введения поправки на нерадикационные факторы был обнаружен статистически значимый возрастающий тренд заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) с суммарной дозой как внешнего гамма-облучения, так и внутреннего альфа-облучения. Поправки на дополнительные факторы (артериальная гипертензия (АГ), индекс массы тела (ИМТ), продолжительность работы, суммарная доза внутреннего облучения во время анализа риска в зависимости от внешнего облучения и наоборот) не оказали существенного влияния на полученные результаты.

Последующий анализ [3] в когорте, увеличенной за счет включения работников, впервые нанятых в период с 1959 по 1972 г., выявил статистически значимый повышенный риск заболеваемости ЦВЗ при меньших дозах облучения (суммарная доза внешнего гамма-облучения более 0,2 Гр, и суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени более 0,025 Гр). После введения поправки на нерадикационные факторы был обнаружен статистически значимый возрастающий линейный тренд заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) от дозы внешнего гамма-облучения.

В настоящей статье представлены результаты анализа риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в расширенной когорте работников ПО «Маяк». По сравнению с предыдущим исследованием [3] когорты была расширена на 3614 работников (на 19 %), впервые нанятых в период с 1973 по 1982 г.; период наблюдения был расширен на 3 года; в анализе впервые были использованы оценки доз облучения новой дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2008 (ДРСМ–2008) [8]. В ДРСМ–2008 представлены уточненные оценки доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония на основе обновленной биокинетической модели по сравнению с предыдущей дозиметрической системой «Дозы–2005» [9]. Впервые была включена информация о надежности оценок доз внутреннего облучения для каждого

работника. Кроме того, в анализе были использованы количественные характеристики курения (индекс курения).

Материал и методы

Исследуемая когорта включала 22377 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторный, радиохимический, плутониевый) в период с 1948 по 1982 г., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности и других характеристик. По сравнению с предыдущим анализом [3] когорты была расширена на 3614 работников (19 %), нанятых на предприятие в период 1973–1982 гг., и, подвергшихся профессиональному облучению в более низких дозах и мощностях доз по сравнению с работниками, нанятыми ранее. Период наблюдения был увеличен на 3 года (с 31.12.2005 г. до 31.12.2008 г.). Характеристики расширенной когорты и когорты, исследованной ранее [3], представлены в табл. 1.

Преобладающее большинство членов когорты (19920 человек, 89 %) работали только на одном из основных заводов (реакторный — 24 %, радиохимический — 36 %, плутониевый — 29 %), и только 11 % работников имели так называемый «смешанный» профессиональный маршрут. Продолжительность работы на ПО «Маяк» варьировала от 1 дня до 60 лет и, в среднем, составила $18,0 \pm 14,3$ лет (\pm стандартное отклонение, СО)¹, а доля работников, проработавших менее 1 года, — 4,7 %.

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты диагностики ЦВЗ (при анализе заболеваемости); даты смерти; 31 декабря 2008 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в Озерске (резиденты); 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы, но выехали к этому времени из Озерска (мигранты, для смертности от ЦВЗ); даты «последней медицинской информации» при анализе заболеваемости или даты выезда из города при анализе смертности от ЦВЗ. В связи с введением нового закона о защите частной жизни в Российской Федерации стало невозможным получение информации о работниках, мигрировавших из Озерска, после 31.12.2005 г. Тем не менее, уровень миграции в когорте, в целом, снижается и в последние годы (2006–2008 гг.) составил не более 0,25 % от численности всей когорты, что, по нашему мнению, не должно привести к существенным сдвигам в анализе.

¹ Здесь и далее по тексту данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Таблица 1

Характеристики изучаемых когорт

Основные характеристики	Изучаемые когорты: период найма, наблюдение, дозиметрическая система	
	1948–1972, 31.12.2005, Дозы-2005	1948–1982, 31.12.2008, ДСРМ-2008
Число работников в когорте	18 763	22377
Женщины, %	25,3	25,0
Кол-во случаев ЦВЗ		
М	5009	5802
Ж	2317	2915
Кол-во смертей от ЦВЗ		
М	1013	1035
Ж	482	543
Кол-во человеко-лет в группе риска (заболеваемость ЦВЗ)		
М	244312	311053
Ж	92426	114682
Кол-во человеко-лет в группе риска (смертность от ЦВЗ)		
М	514649	600612
Ж	202810	235466
Работники, мигрировавшие из Озерска, %	46,0	39,5
Известный жизненный статус, %	94,4	95,0
Из них умерло, %	56,6	53,5
Причина смерти доступна для тех, кто, как известно, умер, %	95,7 (99,2 для жителей Озерск и 91,3 для мигрантов)	96,0 (99,0 для жителей Озерск и 92,0 для мигрантов)
Доступные данные по заболеваемости, %	95,0	96,0
Средний возраст на момент найма (\pm СО), годы		
М	24,4 \pm 7,2	24,1 \pm 7,1
Ж	26,5 \pm 7,6	27,3 \pm 7,9
Средний возраст на момент смерти для работников, которые умерли (\pm СО), годы		
М	60,3 \pm 13,3	60,2 \pm 13,6
Ж	68,0 \pm 12,3	68,5 \pm 12,4
Средний возраст работников, которые были живы (\pm СО), годы		
М	67,1 \pm 7,8	63,5 \pm 10,1
Ж	73,8 \pm 6,9	71,7 \pm 9,3
Средняя суммарная поглощенная доза внешнего гамма-облучения (\pm СО), Гр		
М	0,66 \pm 0,84 (95 % перцентиль 2,53)	0,54 \pm 0,76 (95 % перцентиль 2,21)
Ж	0,52 \pm 0,69 (95 % перцентиль 1,98)	0,44 \pm 0,65 (95 % перцентиль 1,87)
Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени (\pm СО), Гр		
М	0,26 \pm 0,90 (95 % перцентиль 1,01)	0,23 \pm 0,77 (95 % перцентиль 0,89)
Ж	0,56 \pm 3,75 (95 % перцентиль 1,33)	0,44 \pm 2,11 (95 % перцентиль 1,25)

Примечание:

ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, М — мужчины, Ж — женщины, СО — стандартное отклонение

На конец периода наблюдения жизненный статус был известен для 95,3 % членов когорты, при этом из них 53,5 % умерли и 46,5 % живы. Известно, что 39,5 % членов когорты выехали из Озерска к 31 декабря 2005 г. Средний возраст работников, которые, как известно, были живы на конец периода наблюдения, составил $63,5 \pm 10,1$ лет у мужчин и $71,7 \pm 9,3$ лет у женщин. Средний возраст на момент смерти у работников, которые умерли к концу периода наблюдения, составил $60,2 \pm 13,6$ лет у мужчин и $68,5 \pm 12,4$ лет у женщин.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения в Озерске собрана на 96 % работников изучаемой когорты. Только для 4 % работников невозможно было собрать первичные данные о заболеваемости в связи с потерей медицинской документации. Информация о причине смерти собрана на 96 % членов когорты, умерших к концу периода наблюдения (99 % для жителей Озерска и 92 % для мигрантов).

Все болезни и причины смерти закодированы в соответствии с версией 9 Международной классификации болезней (МКБ-9) [10]. Источниками информации о заболеваемости являлись архивные и текущие медицинские карты, истории болезни, которые подробно описаны ранее [11]. Информация о дате и причине смерти для жителей Озерска и для мигрантов была получена из различных источников. Для жителей города основными источниками о дате и причине смерти служили медицинские карты, истории болезни, протоколы патологоанатомического исследования, медицинские свидетельства о смерти и свидетельства о смерти ЗАГСа. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была предоставлена медико-дозиметрическим регистром персонала ПО «Маяк». Процедура поиска этой информации была подробно описана ранее [12].

На членов изучаемой когорты собрана информация о различных нерадиационных факторах, потенциально связанных с риском развития ЦВЗ, таких как курение (92,8 %), употребление алкоголя (87,4 %), артериальное давление (89,4 %), индекс массы тела (74,7 %) и т.д. Важно отметить, что на 51,3 % курильщиков была собрана количественная информация о статусе курения (возраст на момент начала курения, число и тип выкуриваемых сигарет, возраст на момент окончания или возобновления курения).

Годовые оценки доз внешнего гамма-облучения имеются практически для всех работников изучаемой когорты. Уточнения оценок доз внешнего облучения в новой дозиметрической системе ДРСМ-2008 по сравнению с предыдущей дозиметрической системой «Дозы-2005» заключались во включении дифференцированных коэффициентов, учитываю-

щих физические и технические факторы в процессе облучения персонала и получения результатов измерений (например, влияние энергии фотонного излучения) [9]. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила $0,54 \pm 0,76$ Гр (95 % процентиль 2,21 Гр) для мужчин и $0,44 \pm 0,65$ Гр (95 % процентиль 1,87 Гр) для женщин, а соответствующие средние годовые дозы облучения были $0,06 \pm 0,13$ Гр (95 % процентиль 0,28 Гр) и $0,06 \pm 0,11$ Гр (95 % процентиль 0,27 Гр) соответственно. Диапазон суммарных доз облучения был широкий, при этом 17 % работников изучаемой когорты подверглись внешнему гамма-облучению в дозе более 1,0 Гр, и 35 % — в дозе менее 0,1 Гр. Средняя годовая доза внешнего гамма-облучения в 1951 г. составила 0,3 Гр/год, затем резко снизилась в течение следующего десятилетия к 1960 г. до 0,05 Гр/год и далее продолжала постепенно снижаться до 1980 г., и в последующие годы годовые дозы внешнего облучения оставались стабильными на уровне примерно 0,008 Гр/год.

Следует отметить, что помимо оценок доз профессионального облучения в ДСРМ-2008 для 85 % работников имелись оценки доз медицинского диагностического рентгеновского облучения за период проживания работника в Озерске. Вероятно, наиболее существенное значение для развития ЦВЗ будет иметь доза внешнего облучения черепа и шейного отдела позвоночника. Однако величина этой дозы была на несколько порядков ниже дозы профессионального облучения у работников изучаемой когорты (средняя суммарная доза медицинского диагностического облучения черепа за весь период наблюдения составила $0,004 \pm 0,01$ Гр (95 % процентиль 0,02 Гр) у мужчин и $0,007 \pm 0,01$ Гр (95 % процентиль 0,030 Гр) у женщин, в связи с чем было принято решение не использовать эту информацию в настоящем исследовании. В будущем при расширении когорты за счет включения работников, впервые нанятых после 1982 г., и подвергшихся профессиональному облучению в малых дозах, мы планируем включить информацию о медицинском облучении в анализ риска.

Изменения в методах оценки доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония в ДСРМ-2008 по сравнению с «Дозами-2005» (дозиметрическая система, используемая в предыдущих исследованиях) преимущественно были связаны с модификацией описания перехода плутония из легких в лимфатические узлы и затем в большой круг кровообращения и его депонированием во внелегочных органах [8]. Для расчета доз внутреннего альфа-облучения в ДСРМ-2008 были использованы измерения альфа-активности в образцах мочи работников ниже порога определения (LOD). Согласно дозиметрическому протоколу ДСРМ-2008 каждому из измерений

ниже LOD присваивалась точечная оценка, равная половине значения LOD на момент проведения биофизического обследования. Однако альфа-активность в образцах мочи фактически могла варьировать от нуля до порогового значения. В ДСРМ-2008 [8] для каждого члена когорты, для которой проводился расчет доз внутреннего альфа-облучения, была определена новая характеристика — валидность. Валидность определялась как соотношение измерений выше LOD к общему числу измерений альфа-активности плутония в образцах мочи. «Валидность» варьировала от 0 до 1. В ДСРМ-2008 был пересмотрен подход учета эффекта курения на задержку различных соединений плутония в легких. В частности, при оценках доз внутреннего альфа-облучения в дозиметрической системе «Дозы-2005» предполагалось, что все работники на протяжении всей жизни не курили, в то время как при расчете доз облучения в ДСРМ-2008 учитывался индивидуальный статус курения при моделировании задержки плутония в легких.

Содержание плутония в организме было измерено у 31 % членов когорты. Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония в печени составила $0,23 \pm 0,77$ Гр (95 % процентиль 0,89 Гр) у мужчин и $0,44 \pm 2,11$ Гр (95 % процентиль 1,25 Гр) у женщин.

Как и в предыдущих исследованиях, в настоящем анализе была использована поглощенная доза внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония в печени, т.к. дозиметрическая система работников ПО «Маяк» не содержит данных по дозам облучения кровеносных сосудов, сердца или мозга, т.е. органов системы кровообращения. Биокинетическая модель, используемая в ДСРМ-2008, состоит из трех основных частей: системной модели, модели желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и модели респираторного тракта. С помощью системной модели описывается метаболизм плутония в печени и других органах, за исключением органов дыхания и ЖКТ. При этом поглощенные дозы облучения в отдельных органах системной биокинетической модели тесно коррелируют между собой (коэффициент корреляции 0,99).

Статистический анализ

На первом этапе исследования был проведен анализ риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от общеизвестных нерадиационных факторов. Затем был проведен анализ радиогенного риска, включающий категориальный анализ, в котором относительные риски (ОР) рассчитывались для отдельных категорий суммарных доз внешнего гамма-облучения ($< 0,1$, $0,1-$, $0,2-$, $> 0,5$ Гр) и суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения

(< 0,01, 0,01—, 0,025—, > 0,1 Гр) после введения поправки на другие переменные. Анализ зависимости ЦВЗ от внутреннего облучения был ограничен работниками, у которых осуществлялся мониторинг внутреннего облучения. ОР рассчитывались с помощью метода максимального правдоподобия с применением модуля AMFIT программы EPICURE [13]. Были получены 95 %-е доверительные интервалы для ОР и *p*-значений с помощью метода максимального правдоподобия. Были изучены зависимости показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ от доз внешнего и внутреннего облучения с помощью пуассоновской регрессии (а также модуля AMFIT), и получены оценки избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр) с 95 %-ми доверительными интервалами и *p*-значениями на основе критериев статистической значимости.

В анализах ОР и ИОР/Гр сделана поправка с помощью стратификации на следующие нерадиационные факторы: пол, достигнутый возраст (<20–20–25, ..., 80–85, >85), календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, ...–2006–2008), период первого найма на основной завод (1948–1953, 1954–1958, 1959–1963, 1964–1968, 1969–1972, 1973–1978, 1979–1982), завод (реакторы, радиохимический завод, плутониевый завод)², статус курения (когда-либо курил, никогда не курил, неизвестно)³, статус употребления алкоголя (когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший, неизвестно)⁴; статус проживания (в городе или мигрант) в анализе смертности.

Был также проведен анализ чувствительности для изучения влияния дополнительных факторов: гипертонзия⁵ (без гипертонзии, с гипертонзией, неизвестно), индекс массы тела⁶ (< нормы, норма, > нормы, неизвестно), продолжительность работы (<1, 1–5, 5–10, 10–20–20–30, >30 лет), индекс курения (<10, 10–20, >20 пачка×лет), определенный как произведение среднего числа выкуриваемых пачек сигарет в день на число лет курения, вместо статуса курения;

² К плутониевому заводу были отнесены работники, которые когда-либо работали на плутониевом производстве, к радиохимическому заводу были отнесены работники, которые когда-либо работали на радиохимическом заводе, но никогда не работали на плутониевом производстве, к реакторам были отнесены работники, которые работали на реакторном производстве, но никогда не работали на двух других заводах.

³ Никогда не курившим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил.

⁴ Никогда не пьющим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

⁵ Гипертонией считалось состояние в том случае, если артериальное давление было более 140/90 мм рт. ст.

⁶ Нормальным индексом массы тела считался индекс, равный 18,5–24,99 кг/м²

поправка на дозу внутреннего облучения при анализе риска в зависимости от дозы внешнего облучения и наоборот; использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15 и 20 лет); ограничение периода наблюдения городом Озерск при анализе риска смертности.

При лагировании доз внешнего и внутреннего облучения использовалось два подхода. Первый подход заключался в том, что опускались первые *x* лет после начала трудоустройства на ПО «Маяк», когда дозы внешнего/внутреннего облучения лагировались по *x* лет (поздний вход в исследование). Кроме того, дополнительно был проведен анализ чувствительности, в котором количество лет считалось с начала трудоустройства и первые *x* лет после даты найма приравнивались к нулевой дозе при лагировании дозы внешнего/внутреннего облучения на *x* лет.

Для определения влияния переменной валидности дозы внутреннего облучения на риск заболеваемости ЦВЗ было проведено два дополнительных основных анализа в следующих субкогортах работников ПО «Маяк»: в одну включались работники без измерений активности плутония в моче ниже LOD (валидность = 1), в другую — работники с измерениями ниже LOD (валидность > 0). Также были изучены изменения радиогенного риска в зависимости от пола, достигнутого возраста, типа производства, и периода лагирования.

Все критерии значимости являлись двусторонними. Анализ риска заболеваемости был ограничен периодом проживания в Озерске, поскольку информация о перенесенных заболеваниях и нерадиационных факторах была недоступна для мигрантов после выезда из Озерска. В целом, аналитический подход остался таким же, как и в предыдущих исследованиях ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк».

Проведение настоящего эпидемиологического исследования, основанного на записях, не требовало контакта исследователей с членами когорты. Проект был рассмотрен и одобрен наблюдательным советом ЮУрИБФ.

Результаты

В изучаемой когорте работников были зарегистрированы 8717 случаев ЦВЗ в течение 425735 человеко-лет наблюдения и 1578 смертей с основной причиной смерти от ЦВЗ в течение 836078 человеко-лет наблюдения (табл. 1).

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от нерадиационных фактов

Известно, что в развитии ЦВЗ существенную роль играют различные нерадиационные факторы: пол, возраст, наследственная предрасположенность, ку-

рение, артериальная гипертензия, повышенная масса тела и другие. Результаты настоящего анализа риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от нерадиационных факторов (табл. 2) существенно не отличались от результатов предыдущих исследований [1, 3]. Кратко можно отметить, что ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ был значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами, и статистически

значимо увеличивался с увеличением достигнутого возраста. ОР заболеваемости ЦВЗ был ниже у работников, впервые нанятых после 1953 г., по сравнению с работниками, нанятыми ранее ($p < 0,05$). ОР заболеваемости ЦВЗ был статистически значимо выше среди курящих мужчин, а также среди мужчин с АГ или с ИМТ выше нормы. У женщин статистически значимого повышения ОР заболеваемости и смерт-

Таблица 2

Риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ: анализ нерадиационных факторов

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
Относительный риск (ОР) для женщин по сравнению с мужчинами					
М		1	5802	1	1035
Ж		0,91 (0,86–0,95)	2915	0,65 (0,58–0,73)	543
ОР для различных групп достигнутого возраста (по отношению к [65–70) лет), отдельно для мужчин и женщин					
М	<20	> 0 (> 0–> 0)	1	—	0
	[20–25)	> 0 (> 0–> 0)	2	0,01 (> 0–0,05)	1
	[25–30)	> 0 (> 0–> 0)	4	> 0 (> 0–0,02)	1
	[30–35)	> 0 (> 0–> 0)	15	> 0 (> 0–0,01)	1
	[35–40)	0,01 (> 0–0,01)	61	0,02 (0,01–0,04)	9
	[40–45)	0,05 (0,04–0,06)	432	0,01 (0,01–0,03)	8
	[45–50)	0,12 (0,11–0,14)	865	0,05 (0,03–0,07)	25
	[50–55)	0,26 (0,22–0,29)	1328	0,11 (0,08–0,15)	51
	[55–60)	0,49 (0,43–0,55)	1553	0,26 (0,20–0,34)	100
	[60–65)	0,76 (0,67–0,86)	1041	0,53 (0,43–0,66)	154
	[65–70)	1	397	1	193
	[70–75)	0,70 (0,53–0,90)	71	1,98 (1,61–2,42)	204
	[75–80)	1,13 (0,73–1,67)	27	3,24 (2,59–4,06)	157
	[80–85)	1,08 (0,38–2,40)	5	5,80 (4,44–7,52)	92
	[85+)	—	0	7,97 (5,50–11,28)	39
Ж	<20	—	0	—	0
	[20–25)	—	0	—	0
	[25–30)	—	0	—	0
	[30–35)	> 0 (> 0–> 0)	4	—	0
	[35–40)	0,01 (> 0–0,01)	18	—	0
	[40–45)	0,04 (0,03–0,05)	110	0,01 (> 0–0,07)	1
	[45–50)	0,11 (0,09–0,14)	283	0,01 (> 0–0,07)	1
	[50–55)	0,32 (0,27–0,38)	656	0,13 (0,06–0,26)	12
	[55–60)	0,67 (0,57–0,78)	880	0,25 (0,14–0,42)	21
	[60–65)	0,97 (0,83–1,14)	602	0,49 (0,31–0,75)	33
	[65–70)	1	245	1	59
	[70–75)	0,93 (0,71–1,21)	79	2,34 (1,69–3,26)	106
	[75–80)	1,34 (0,89–1,93)	33	5,79 (4,20–8,07)	143
	[80–85)	0,55 (0,13–1,51)	3	14,25 (10,16–20,16)	112
	[85+)	6,44 (0,76–54,34)	2	23,74 (15,95–35,30)	55
ОР для работников, впервые нанятых в 1954 г. или позже, по сравнению с теми, кто был нанят до 1954 г., отдельно для мужчин и женщин					
М	1948–1953	1	2077	1	568
	1954–1958	0,74 (0,68–0,80)	1207	0,99 (0,82–1,19)	191
	1959–1963	0,65 (0,59–0,71)	1201	1,24 (1,01–1,51)	183
	1964–1968	0,73 (0,64–0,82)	568	1,01 (0,72–1,38)	49
	1969–1972	0,69 (0,58–0,80)	267	1,49 (0,94–2,26)	26
	1973–1978	0,71 (0,61–0,82)	370	0,80 (0,42–1,39)	13
	1979–1982	0,62 (0,49–0,77)	112	1,21 (0,41–2,83)	5
Ж	1948–1953	1	1212	1	301
	1954–1958	0,80 (0,71–0,90)	382	0,99 (0,74–1,31)	61

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
	1959–1963	0,73 (0,65–0,82)	412	1,45 (1,14–1,83)	118
	1964–1968	0,85 (0,73–0,99)	245	1,46 (0,97–2,11)	31
	1969–1972	0,73 (0,60–0,87)	162	1,77 (1,04–2,84)	18
	1973–1978	0,74 (0,64–0,86)	365	0,78 (0,40–1,41)	12
	1979–1982	0,65 (0,52–0,80)	137	0,58 (0,09–1,90)	2
ОР для различных календарных периодов (относительно 2001–2005), отдельно для мужчин и для женщин					
М	1948–1950	0,03 (> 0–0,14)	1	–	0
	1951–1955	0,78 (0,62–0,98)	117	1,35 (0,21–4,87)	2
	1956–1960	1,88 (1,57–2,23)	319	1,11 (0,32–2,85)	4
	1961–1965	1,06 (0,87–1,28)	196	0,78 (0,30–1,69)	7
	1966–1970	0,74 (0,62–0,88)	255	1,13 (0,63–1,91)	17
	1971–1975	0,52 (0,44–0,62)	294	0,85 (0,51–1,33)	22
	1976–1980	0,52 (0,44–0,60)	407	1,07 (0,75–1,50)	46
	1981–1985	0,60 (0,52–0,69)	589	1,20 (0,90–1,57)	85
	1986–1990	0,79 (0,70–0,89)	861	1,00 (0,78–1,28)	106
	1991–1995	0,80 (0,71–0,89)	870	1,24 (1,00–1,53)	179
	1996–2000	0,99 (0,89–1,10)	892	1,29 (1,07–1,55)	244
	2001–2005	1	689	1	238
	2006–2008	0,85 (0,74–0,98)	312	0,9 (0,69–1,17)	85
Ж	1948–1950	0,46 (0,03–2,09)	1	–	0
	1951–1955	0,71 (0,36–1,28)	11	–	0
	1956–1960	2,08 (1,49–2,87)	62	–	0
	1961–1965	0,79 (0,56–1,10)	56	–	0
	1966–1970	0,68 (0,51–0,89)	106	0,90 (0,14–3,08)	2
	1971–1975	0,55 (0,43–0,70)	164	0,76 (0,22–1,92)	4
	1976–1980	0,43 (0,34–0,53)	221	0,97 (0,48–1,80)	12
	1981–1985	0,71 (0,59–0,86)	490	1,50 (0,96–2,27)	36
	1986–1990	0,86 (0,72–1,03)	593	0,62 (0,40–0,95)	27
	1991–1995	0,95 (0,80–1,13)	495	0,95 (0,71–1,27)	72
	1996–2000	1,09 (0,92–1,30)	376	1,09 (0,86–1,37)	137
	2001–2005	1	241	1	179
	2006–2008	1,01 (0,79–1,28)	99	0,69 (0,52–0,92)	74
ОР для работников радиохимического и плутониевого заводов по сравнению с работниками реакторов, отдельно для мужчин и женщин					
М	Реакторы	1	1401	1	280
	Радиохимический завод	1,14 (1,07–1,22)	2440	1,03 (0,89–1,21)	415
	Завод по производству плутония	1,13 (1,05–1,21)	1961	1,05 (0,89–1,23)	340
Ж	Реакторы	1	530	1	100
	Радиохимический завод	1,17 (1,06–1,30)	1278	0,90 (0,71–1,14)	225
	Завод по производству плутония	1,08 (0,97–1,20)	1107	0,94 (0,74–1,20)	218
ОР в зависимости от возраста на момент найма (относительно категории <20 лет)					
М	<20	1	1447	1	170
	[20–25)	1,16 (1,06–1,27)	1861	0,96 (0,75–1,22)	312
	[25–30)	1,10 (0,97–1,26)	922	1,14 (0,83–1,58)	185
	[30–35)	1,25 (1,04–1,51)	579	1,10 (0,70–1,73)	108
	[35–40)	1,43 (1,12–1,85)	462	1,60 (0,96–2,91)	116
	[40+)	1,72 (1,27–2,37)	531	1,54 (0,83–3,16)	144
Ж	<20	1	411	1	38
	[20–25)	0,89 (0,78–1,03)	838	1,23 (n/a–1,90)	127
	[25–30)	0,83 (0,68–1,01)	489	1,76 (1,07–3,02)	89
	[30–35)	0,91 (0,70–1,18)	367	2,99 (0,49–6,00)	80
	[35–40)	1,15 (0,85–1,58)	440	3,91 (1,98–8,92)	84
	[40+)	1,24 (0,85–1,80)	370	2,98 (1,38–7,84)	125
ОР в зависимости от продолжительности работы на основных заводах ПО «Маяк» (относительно категории 5–10 лет)					
М	<1	0,77 (0,64–0,93)	150	1,04 (0,77–1,39)	65
	[1–5)	0,90 (0,80–1,01)	611	0,96 (0,79–1,18)	253

		Заболеваемость		Смертность	
		ОР (95 % ДИ)	Число случаев	ОР (95 % ДИ)	Число случаев
	[5–10)	1	684	1	192
	[10–20)	0,99 (0,89–1,09)	1214	1,05 (0,85–1,30)	218
	[20–30)	1,01 (0,91–1,13)	1400	1,08 (0,85–1,39)	158
	[30+)	1,01 (0,91–1,13)	1743	0,65 (0,50–0,85)	149
Ж	<1	0,75 (0,58–0,95)	86	0,76 (0,44–1,22)	21
	[1–5)	1,01 (0,87–1,18)	361	1,00 (0,76–1,30)	119
	[5–10)	1	475	1	145
	[10–20)	1,04 (0,91–1,18)	814	0,94 (0,72–1,23)	144
	[20–30)	1,01 (0,88–1,15)	778	0,89 (0,64–1,23)	79
	[30+)	1,00 (0,85–1,18)	401	0,90 (0,57–1,37)	35
ОР для мигрантов по сравнению с теми, кто продолжал жить в городе					
Жители Озерска		—		1	1007
Мигранты		—		0,86 (0,77–0,96)	571
ОР для тех, кто никогда не курил, по сравнению с теми, кто курит или курил в прошлом, на основе информации о статусе курения, отдельно для мужчин и женщин					
М	Никогда не курил	0,81 (0,75–0,86)	1122	0,64 (0,54–0,75)	211
	Курил раньше	0,83 (0,78–0,89)	1388	0,51 (0,43–0,61)	195
	Курит	1	3235	1	583
	Неизвестно	0,60 (0,45–0,79)	57	0,85 (0,61–1,15)	46
Ж	Никогда не курила	1	2642	1	460
	Курила раньше	1,02 (0,77–1,33)	57	1,47 (0,79–2,52)	14
	Курит	1,21 (0,95–1,51)	83	1,10 (0,57–1,89)	13
	Неизвестно	0,74 (0,60–0,89)	133	1,22 (0,88–1,65)	56
ОР для тех, кто никогда не употреблял алкоголь, по сравнению с теми, кто выпивает или выпивал раньше, отдельно для мужчин и женщин					
М	Никогда не употреблял	0,88 (0,74–1,04)	149	1,00 (0,73–1,34)	49
	Выпивает	1	5492	1	906
	Неизвестно	0,69 (0,58–0,81)	161	0,96 (0,74–1,22)	80
Ж	Никогда не употребляла	1	1316	1	301
	Выпивает	0,98 (0,90–1,06)	1384	0,80 (0,65–0,97)	168
	Неизвестно	0,75 (0,63–0,87)	215	1,12 (0,84–1,46)	74
ОР для работников, у которых диагностирована гипертензия, по сравнению с теми, у кого такого диагноза нет, отдельно для мужчин и женщин					
М	Неизвестно	0,84 (0,75–0,93)	455	0,97 (0,77–1,22)	109
	Без гипертонии	1	4363	1	706
	С гипертонией	1,14 (1,06–1,22)	984	1,30 (1,10–1,52)	220
Ж	Неизвестно	0,70 (0,61–0,81)	259	1,37 (1,05–1,78)	85
	Без гипертонии	1	2294	1	377
	С гипертонией	1,09 (0,97–1,23)	362	1,20 (0,92–1,54)	81
ОР для работников с повышенным или пониженным ИМТ по сравнению с теми, у кого ИМТ в пределах нормы, отдельно для мужчин и женщин					
М	< 18,5	0,94 (0,71–1,21)	59	1,20 (0,54–2,27)	8
	18,5–24,9	1	3995	1	613
	> 25	1,10 (1,02–1,18)	997	1,03 (0,85–1,25)	151
	неизвестно	0,83 (0,76–0,90)	751	1,12 (0,95–1,31)	263
Ж	< 18,5	0,63 (0,40–0,93)	23	0,91 (0,22–2,41)	3
	18,5–24,9	1	1477	1	215
	> 25	1,07 (0,98–1,17)	978	1,34 (1,08–1,66)	175
	неизвестно	0,78 (0,69–0,87)	437	1,34 (1,07–1,69)	150
ОР для работников с индексом курения (относительно индекса < 5)					
Все курящие с индексом курения	< 5	1	145	1	8
	[5; 25)	0,91 (0,76–1,09)	1250	1,51 (0,76–3,45)	74
	[25; 50)	1,00 (0,84–1,20)	1463	1,81 (0,92–4,09)	116
	> 50	0,98 (0,79–1,21)	329	2,53 (1,27–5,79)	81

Примечание:

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; М — мужчины; Ж — женщины; ИМТ — индекс массы тела

ности от ЦВЗ в зависимости от указанных факторов не выявлено. ОР заболеваемости ЦВЗ был выше у мужчин, работавших на радиохимическом и плутониевом заводах, по сравнению с теми, кто работал только на реакторах, а среди женщин ОР был статистически значимо выше только у работниц радиохимического завода. У мужчин ОР заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) увеличивался с увеличением возраста на момент найма на ПО «Маяк». Повышенный ОР смертности от ЦВЗ был выявлен у женщин, нанятых на предприятие в возрасте 35 лет и старше, по сравнению с работницами, впервые нанятыми в возрасте моложе 20 лет.

Риск смертности от ЦВЗ возрастал с увеличением индекса курения (табл. 2). Эти результаты согласуются с результатами других исследований курения в России, которые показали, что курение оказывает наибольшее влияние на развитие ишемической болезни сердца и атеросклероза периферических сосудов, и в меньшей степени влияет на развитие ЦВЗ, за исключением инсульта [14].

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внешнего гамма-облучения

В табл. 3 и 4 представлены ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от различных категорий суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения (<0,1 Гр; 0,1–0,2 Гр; 0,2–0,5 Гр; и > 0,5 Гр), а также оценки избыточного относительного риска на единицу дозы (ИОР/Гр).

Основной категориальный анализ показал, что ОР заболеваемости ЦВЗ был статистически значимо выше в группах работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной дозе более 0,1 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в меньших дозах. Полученный результат не зависел от периода лагирования (0, 5, 10, 15 или 20 лет); но введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) и дозу внутреннего облучения приводили к пограничной значимости ОР у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах 0,1–0,2 Гр.

Повышенный риск заболеваемости ЦВЗ наблюдался у работников реакторов и радиохимического завода, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах свыше 0,5 Гр, и у работников плутониевого завода, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах более 0,2 Гр.

При основном анализе «доза–эффект» выявлена статистически значимая возрастающая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 3, рис. 1); ИОР/Гр составил 0,46 (95 % ДИ 0,37–0,57).

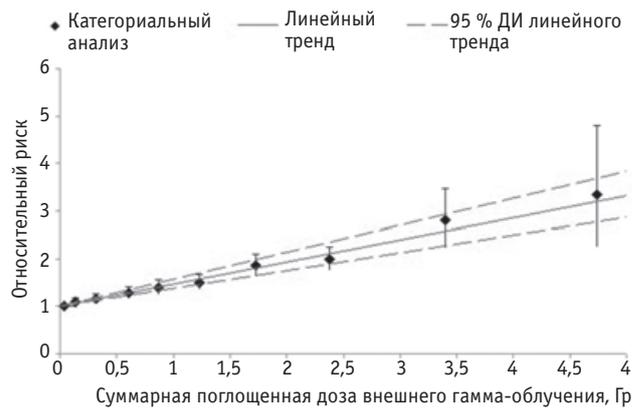


Рис. 1. Риск заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего гамма-облучения. ИОР/Гр = 0,46 (95 % ДИ 0,37, 0,57)

Использование различных периодов лагирования, введение поправки на дополнительные нерадиационные факторы (гипертензия, ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) или дозу внутреннего альфа-облучения не оказывали влияния на полученную оценку риска. ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ не зависел от типа производства ($p > 0,5$) и от пола работников ($p = 0,175$; однако, отмечался снижающийся лог-линейный тренд риска заболеваемости ЦВЗ с увеличением достигнутого возраста ($p = 0,064$); но этот результат следует интерпретировать с осторожностью, т.к. он может быть связан с эффектом возрастающего риска от конкурирующих причин смерти, который не учитывался в настоящем анализе.

При основном категориальном анализе не выявлено зависимости смертности от ЦВЗ от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 4). Результаты не изменялись при изменении периодов лагирования, при введении поправок на дополнительные нерадиационные факторы или дозу внутреннего альфа-облучения.

При анализе «доза–эффект» не выявлено зависимости смертности от ЦВЗ от дозы внешнего гамма-облучения, ИОР/Гр 0,05 (95 % ДИ –0,03–0,16). Использование различных периодов лагирования, исключение поправки на статус курения и употребления алкоголя, введение поправки на дополнительные нерадиационные факторы и дозу внутреннего альфа-облучения не внесли существенных изменений в полученный результат.

Анализ заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от внутреннего альфа-облучения

ОР заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от различных категорий суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-излучения в печени (< 0,010, 0,010–, 0,025–, и > 0,100 Гр), и оценки

Таблица 3

Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

	< 0,1 Гр		0,1–0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		> 0,5 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	
Основной анализ, 0 лаг	1	2366	1,09 (1,01–1,19)	1165	1,17 (1,08–1,27)	1847	1,48 (1,36–1,61)	3292	0,46 (0,37, 0,57)
Основные анализы, в которых первые <i>x</i> лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период <i>x</i> лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	2360	1,17 (1,07–1,27)	1136	1,20 (1,11–1,31)	1804	1,48 (1,36–1,62)	3098	0,46 (0,37, 0,56)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	2367	1,19 (1,01–1,30)	1034	1,21 (1,11–1,32)	1687	1,52 (1,39–1,67)	2843	0,49 (0,39, 0,60)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	2307	1,17 (1,07–1,28)	940	1,19 (1,09–1,30)	1589	1,52 (1,39–1,67)	2578	0,53 (0,43, 0,65)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2179	1,15 (1,05–1,27)	842	1,20 (1,10–1,32)	1497	1,46 (1,32–1,61)	2172	0,47 (0,36, 0,59)
Основные анализы, в которых первые <i>x</i> лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период <i>x</i> лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	2632	1,17 (1,08–1,27)	1136	1,21 (1,11–1,31)	1804	1,49 (1,37–1,62)	3098	0,46 (0,37, 0,56)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	3106	1,17 (1,07–1,28)	1034	1,18 (1,09–1,29)	1687	1,48 (1,36–1,61)	2843	0,46 (0,36, 0,56)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	3563	1,15 (1,05–1,25)	940	1,16 (1,06–1,26)	1589	1,48 (1,36–1,62)	2578	0,51 (0,41, 0,62)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	4159	1,14 (1,04–1,25)	842	1,19 (1,09–1,30)	1497	1,45 (1,33–1,59)	2172	0,47 (0,37, 0,59)
Основной анализ, не учитывая курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	2366	1,09 (1,01–1,18)	1165	1,15 (1,06–1,24)	1847	1,45 (1,34–1,57)	3292	0,44 (0,36, 0,54)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет)									
Гипертензия	1	2366	1,11 (1,01–1,21)	1165	1,17 (1,07–1,28)	1847	1,48 (1,35–1,63)	3292	0,48 (0,38, 0,59)
ИМТ	1	2366	1,07 (0,98–1,17)	1165	1,14 (1,04–1,25)	1847	1,45 (1,32–1,60)	3292	0,48 (0,38, 0,59)
Продолжительность работы	1	2366	1,09 (1,00–1,19)	1165	1,17 (1,07–1,27)	1847	1,44 (1,32–1,58)	3292	0,44 (0,35, 0,55)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	2215	1,10 (1,01–1,20)	1139	1,17 (1,08–1,28)	1815	1,47 (1,34–1,60)	3270	0,45 (0,36, 0,56)
Доза внутреннего облучения на печень	1	2366	1,08 (0,98–1,18)	1165	1,14 (1,04–1,25)	1847	1,33 (1,21–1,46)	3292	0,34 (0,26, 0,44)
Доза внутреннего облучения на мышцы	1	2366	1,06 (0,97–1,16)	1165	1,12 (1,02–1,23)	1847	1,31 (1,20–1,45)	3292	0,34 (0,26, 0,44)
Индекс курения	1	2366	1,08 (0,99–1,17)	1165	1,16 (1,07–1,27)	1847	1,47 (1,35–1,61)	3292	0,47 (0,38, 0,57)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:									
реакторов	1	360	1,03 (0,85–1,26)	243	1,16 (0,97–1,39)	452	1,40 (1,17–1,68)	869	0,42 (0,25, 0,64)
радиохимического завода	1	457	1,05 (0,89–1,23)	426	1,00 (0,85–1,18)	893	1,33 (1,13–1,57)	1937	0,50 (0,37, 0,66)
завода по производству плутония	1	1549	1,10 (0,99–1,24)	496	1,29 (1,15–1,46)	502	1,55 (1,36–1,76)	486	0,43 (0,27, 0,62)
М (лаг 0 лет)	1	1169	1,13 (1,01–1,25)	741	1,20 (1,09–1,33)	1357	1,48 (1,34–1,64)	2505	0,43 (0,33, 0,54)
Ж (лаг 0 лет)	1	1197	1,04 (0,90–1,19)	424	1,10 (0,95–1,28)	490	1,48 (1,27–1,74)	787	0,58 (0,39, 0,82)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):									
< 50	1	416	1,15 (0,95–1,39)	195	1,24 (1,03–1,49)	288	1,65 (1,38–1,99)	875	0,54 (0,37, 0,75)
50–59	1	1288	1,00 (0,89–1,11)	618	1,10 (0,99–1,24)	959	1,40 (1,24–1,57)	1530	0,46 (0,33, 0,61)
60–69	1	578	1,31 (1,10–1,55)	327	1,29 (1,09–1,52)	555	1,55 (1,30–1,85)	821	0,39 (0,22, 0,61)
70+	1	84	1,22 (0,49–2,93)	25	0,90 (0,42–1,95)	45	1,26 (0,60–2,67)	66	0,30 (–0,17–1,39)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на греи, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

ИОР/Гр для полного набора данных (вся изучаемая когорта) и ограниченного набора (работники, подвергшиеся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени дозе менее 1,0 Гр) представлены в табл. 5 и 6.

Основной категориальный анализ показал повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников,

подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени свыше 0,01 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. Использование различных периодов лагирования, введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, продолжительность работы, индекс курения) или

Таблица 4

Риск смертности от ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

	< 0,1 Гр		0,1–0,2 Гр		0,2–0,5 Гр		> 0,5 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	
Основной анализ, 0 лет	1	443	0,85 (0,69–1,04)	184	0,87 (0,73–1,05)	319	0,98 (0,82–1,18)	632	0,05 (–0,03–0,16)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	443	0,85 (0,69–1,04)	183	0,88 (0,74–1,06)	320	0,98 (0,82–1,18)	629	0,05 (–0,04–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	442	0,89 (0,73–1,09)	184	0,89 (0,74–1,07)	316	1,01 (0,84–1,21)	625	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	441	0,90 (0,73–1,11)	182	0,89 (0,74–1,07)	308	1,03 (0,86–1,24)	619	0,06 (–0,03–0,18)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	433	0,98 (0,79–1,20)	183	0,94 (0,78–1,14)	305	1,04 (0,86–1,26)	597	0,05 (–0,03–0,17)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет									
Основной анализ, лаг 5 лет	1	446	0,85 (0,69–1,04)	183	0,88 (0,74–1,06)	320	0,98 (0,82–1,18)	629	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	453	0,89 (0,72–1,09)	184	0,89 (0,74–1,07)	316	1,00 (0,84–1,20)	625	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	469	0,89 (0,72–1,08)	182	0,88 (0,73–1,05)	308	1,01 (0,84–1,22)	619	0,06 (–0,03–0,17)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	493	0,96 (0,78–1,17)	183	0,93 (0,77–1,12)	305	1,02 (0,85–1,24)	597	0,05 (–0,03–0,16)
Основной анализ, не учитывающий курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	443	0,83 (0,69–1,00)	184	0,89 (0,75–1,05)	319	1,00 (0,85–1,19)	632	0,05 (–0,03–0,15)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет):									
Гипертензия	1	443	0,82 (0,66–1,01)	184	0,86 (0,71–1,04)	319	0,98 (0,81–1,20)	632	0,05 (–0,03–0,17)
ИМТ	1	443	0,81 (0,64–1,01)	184	0,91 (0,74–1,11)	319	1,09 (0,89–1,33)	632	0,08 (–0,02–0,21)
Продолжительность работы	1	443	0,79 (0,63–0,98)	184	0,83 (0,68–1,01)	319	0,95 (0,79–1,16)	632	0,04 (–0,04–0,15)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	383	0,82 (0,66–1,02)	172	0,87 (0,72–1,05)	310	0,99 (0,82–1,20)	627	0,05 (–0,04–0,16)
Ограничение периода наблюдения жителями Озерска	1	292	0,71 (0,54–0,91)	121	0,72 (0,57–0,92)	197	0,81 (0,64–1,03)	397	–0,04 (–0,12–0,08)
Вкл. поправку на дозу внутреннего облучения на печень	1	292	0,77 (0,58–1,03)	121	0,77 (0,60–1,01)	197	0,93 (0,71–1,22)	397	> 0 (–0,10–0,16)
Вкл. поправку на дозу внутреннего облучения на мышцы	1	292	0,71 (0,52–0,94)	121	0,74 (0,57–0,96)	197	0,94 (0,72–1,23)	397	0,04 (–0,08–0,21)
Вкл. поправку на индекс курения	1	292	0,70 (0,54–0,91)	121	0,75 (0,59–0,96)	197	0,91 (0,71–1,17)	397	0,05 (–0,06–0,21)
Анализы (лаг 0 лет), ограниченные работниками:									
реакторов	1	81	1,13 (0,73–1,73)	46	0,85 (0,58–1,24)	83	1,06 (0,74–1,55)	170	0,08 (–0,09–0,34)
радиохимического завода	1	74	0,85 (0,57–1,27)	70	0,89 (0,63–1,27)	142	0,90 (0,64–1,29)	354	0,04 (–0,06–0,19)
завода по производству плутония	1	288	0,74 (0,55–0,98)	68	0,87 (0,66–1,14)	94	1,04 (0,79–1,36)	108	0,05 (–0,12–0,29)
М (лаг 0 лет)	1	232	0,80 (0,61–1,04)	101	0,89 (0,70–1,12)	212	1,07 (0,86–1,34)	490	0,08 (–0,02–0,22)
Ж (лаг 0 лет)	1	211	0,94 (0,68–1,30)	83	0,85 (0,63–1,15)	107	0,76 (0,55–1,06)	142	–0,03 (–0,15–0,16)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):									
< 50	1	18	0,96 (0,35–2,41)	7	0,68 (0,26–1,74)	9	0,93 (0,35–2,47)	13	0,20 (n/a–1,68)
50–59	1	56	0,54 (0,27–1,01)	17	1,29 (0,79–2,12)	42	1,77 (1,06, 3,00)	69	0,51 (–0,02–1,69)
60–69	1	105	0,95 (0,66–1,36)	51	0,92 (0,66–1,29)	102	0,93 (0,66–1,31)	181	–0,02 (n/a–0,16)
70+	1	264	0,86 (0,64–1,13)	109	0,78 (0,61–1,00)	166	0,90 (0,71–1,15)	369	0,05 (–0,05–0,19)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

дозу внешнего гамма-облучения не оказали влияния на полученный результат.

Выявлен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облу-

чению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,10 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в дозе менее 0,01 Гр. Повышенный риск смертности от ЦВЗ в этой группе работников

Таблица 5

**Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы
внутреннего альфа-излучения в печени**

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ) весь диапазон доз	ИОР/Гр (95 % ДИ) дозы < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев		
Основной анализ, 0 лаг	1	876	1,21 (1,09–1,35)	1142	1,28 (1,15–1,42)	1650	1,59 (1,42–1,78)	1402	0,28 (0,16–0,42)	0,90 (0,56–1,28)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	1185	1,18 (1,06–1,30)	1105	1,29 (1,17–1,43)	1538	1,59 (1,43–1,77)	1174	0,37 (0,22–0,55)	1,15 (0,76–1,59)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	1526	1,09 (0,99–1,20)	1015	1,30 (1,18–1,43)	1399	1,50 (1,35–1,68)	902	0,46 (0,27–0,70)	1,07 (0,64–1,56)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	1814	1,14 (1,04–1,25)	986	1,32 (1,20–1,44)	1155	1,44 (1,28–1,61)	637	0,62 (0,35–0,94)	1,21 (0,72–1,77)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2046	1,12 (1,02–1,23)	828	1,34 (1,22–1,48)	876	1,46 (1,28–1,66)	407	0,90 (0,49–1,39)	1,56 (0,92–2,29)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	1253	1,17 (1,06–1,29)	1105	1,29 (1,17–1,43)	1538	1,59 (1,43–1,77)	1174	0,37 (0,22–0,56)	1,16 (0,77–1,60)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	1754	1,09 (0,99–1,20)	1015	1,30 (1,19–1,43)	1399	1,51 (1,36–1,68)	902	0,47 (0,27–0,71)	1,09 (0,66–1,58)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	2292	1,14 (1,04–1,25)	986	1,33 (1,22–1,46)	1155	1,45 (1,30–1,62)	637	0,65 (0,38–0,98)	1,27 (0,77–1,84)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	2959	1,12 (1,02–1,23)	828	1,35 (1,23–1,48)	876	1,46 (1,28–1,65)	407	0,92 (0,52–1,41)	1,60 (0,97–2,33)
Основной анализ, не учитывающий курение и употребление алкоголя, лаг 0 лет	1	876	1,20 (1,09–1,33)	1142	1,25 (1,13–1,39)	1650	1,56 (1,40–1,73)	1402	0,25 (0,14–0,38)	0,90 (0,57–1,27)
Дополнительная стратификация, лаг 0 лет:										
Гипертензия	1	876	1,19 (1,07–1,34)	1142	1,27 (1,14–1,42)	1650	1,59 (1,41–1,79)	1402	0,32 (0,18–0,48)	1,00 (0,63–1,41)
ИМТ	1	876	1,21 (1,08–1,35)	1142	1,33 (1,18–1,49)	1650	1,63 (1,44–1,85)	1402	0,30 (0,17–0,46)	1,00 (0,62–1,42)
Продолжительность работы	1	876	1,23 (1,10–1,37)	1142	1,29 (1,16–1,44)	1650	1,60 (1,42–1,80)	1402	0,27 (0,15–0,41)	0,92 (0,57–1,32)
Основной анализ, ограниченный продолжительностью > 1 года	1	865	1,21 (1,09–1,35)	1120	1,28 (1,15–1,43)	1623	1,57 (1,40–1,76)	1395	0,27 (0,15–0,41)	0,85 (0,52–1,23)
Поправка на дозу внешнего облучения (в стратификации)	1	876	1,21 (1,08–1,36)	1142	1,27 (1,13–1,42)	1650	1,49 (1,32–1,7)	1402	0,19 (0,07–0,33)	0,74 (0,40–1,13)
Индекс курения	1	876	1,17 (1,05–1,31)	1142	1,23 (1,10–1,38)	1650	1,57 (1,40–1,77)	1402	0,27 (0,15–0,41)	0,95 (0,60–1,35)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:										
Радиохимического завода	1	335	1,17 (1,00–1,38)	554	1,36 (1,17–1,60)	1026	1,63 (1,38–1,94)	842	0,50 (0,26–0,79)	0,90 (0,46–1,42)
Завода по производству плутония	1	459	1,26 (1,08–1,47)	501	1,19 (1,02–1,39)	580	1,58 (1,34–1,86)	548	0,18 (0,06–0,33)	0,89 (0,40–1,49)
М (лаг 0 лет)	1	497	1,22 (1,07–1,39)	723	1,27 (1,12–1,44)	1148	1,57 (1,37–1,80)	943	0,49 (0,29–0,72)	1,02 (0,61–1,50)
Ж (лаг 0 лет)	1	379	1,20 (1,00–1,44)	419	1,31 (1,08–1,59)	502	1,63 (1,33–2,01)	459	0,10 (0,01–0,25)	0,63 (0,10–1,30)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):										
< 50	1	227	1,22 (0,97–1,54)	168	1,51 (1,22–1,89)	288	1,99 (1,58–2,51)	329	0,19 (0,02–0,45)	1,83 (0,94–2,97)
50–59	1	491	1,20 (1,04–1,38)	616	1,24 (1,07–1,42)	815	1,53 (1,32–1,79)	659	0,30 (0,14–0,52)	0,74 (0,29–1,28)
60–69	1	152	1,14 (0,90–1,46)	334	1,13 (0,89–1,44)	505	1,33 (1,03–1,72)	386	0,35 (0,07–0,74)	0,62 (0,1–1,27)
70+	1	6	2,54 (n/a, n/a)	24	4,88 (0,62–108,3)	42	5,50 (0,74, n/a)	28	0 (n/a–10,94)	–0,03 (n/a–10,78)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на греи, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

Таблица 6

Риск смертности от ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ) весь диа- пазон доз	ИОР/Гр (95 % ДИ) < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев	ОР (95 % CI)	Кол-во случаев		
Основной анализ—0 лаг	1	16	1,59 (0,86, 3,20)	78	1,66 (0,91, 3,32)	173	2,11 (1,15, 4,24)	253	0,18 (n/a–0,53)	0,84 (0,09–1,92)
Основные анализы, в которых первые x лет с начала работы в контакте с источниками излучений исключались, применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	25	1,51 (0,90–2,63)	90	1,58 (0,96–2,74)	167	2,02 (1,22, 3,53)	238	0,17 (n/a–0,55)	0,63 (–0,09–1,68)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	49	1,15 (0,76–1,76)	95	1,16 (0,78–1,76)	163	1,40 (0,93–2,16)	213	0,17 (n/a–0,56)	0,56 (–0,15–1,61)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	65	1,30 (0,90–1,91)	114	1,25 (0,87–1,83)	155	1,42 (0,97–2,11)	184	0,17 (n/a–0,61)	0,33 (–0,33–1,31)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	105	1,21 (0,88–1,68)	110	1,03 (0,74–1,45)	142	1,23 (0,87–1,75)	158	0,19 (n/a–0,69)	0,34 (–0,34–1,35)
Основные анализы, в которых первые x лет с момента начала работы в контакте с источниками излучений относили к категории «нулевой дозы», применяя к дозам облучения лаг-период x лет:										
Основной анализ, лаг 5 лет	1	25	1,52 (0,91–2,65)	90	1,59 (0,96–2,76)	167	2,03 (1,23, 3,55)	238	0,17 (n/a–0,55)	0,64 (–0,09–1,68)
Основной анализ, лаг 10 лет	1	49	1,18 (0,78–1,81)	95	1,19 (0,80–1,81)	163	1,44 (0,96–2,21)	213	0,17 (n/a–0,57)	0,57 (–0,15–1,62)
Основной анализ, лаг 15 лет	1	67	1,32 (0,92–1,92)	114	1,26 (0,87–1,83)	155	1,42 (0,98–2,11)	184	0,17 (n/a–0,61)	0,33 (–0,33–1,30)
Основной анализ, лаг 20 лет	1	110	1,23 (0,88–1,70)	110	1,05 (0,75–1,46)	142	1,24 (0,88–1,77)	158	0,19 (n/a–0,68)	0,34 (–0,34–1,35)
Основной анализ, не учиты- вающий курение и употре- бление алкоголя, лаг 0 лет	1	16	1,74 (0,97, 3,37)	78	1,82 (1,03, 3,49)	173	2,31 (1,30, 4,44)	253	0,02 (n/a–0,26)	0,77 (0,05–1,78)
Дополнительная стратификация (лаг 0 лет):										
Гипертензия	1	16	2,01 (1,01, 4,47)	78	2,18 (1,11, 4,85)	173	2,74 (1,39, 6,12)	253	0,11 (n/a–0,48)	0,76 (–0,01–1,89)
ИМТ	1	16	1,66 (0,85, 3,57)	78	1,62 (0,83, 3,51)	173	2,36 (1,20, 5,14)	253	0,14 (n/a–0,52)	0,91 (0,09–2,15)
Продолжительность работы	1	16	1,60 (0,85, 3,24)	78	1,66 (0,90, 3,36)	173	2,10 (1,14, 4,27)	253	0,22 (n/a–0,60)	0,68 (–0,04–1,71)
Основной анализ, ограни- ченный продолжительностью > 1 года	1	16	1,55 (0,84, 3,13)	76	1,64 (0,89, 3,28)	170	2,04 (1,11, 4,11)	252	0,15 (n/a–0,49)	0,76 (0,03–1,82)
Ограничение периода наблю- дения жителями Озерска	1	15	1,53 (0,83, 3,08)	77	1,60 (0,88, 3,21)	165	2,02 (1,10, 4,07)	232	0,19 (n/a–0,57)	0,81 (0,06–1,89)
Поправка на дозу внешнего гамма-облучения (в стратификации)	1	15	1,60 (0,84, 3,36)	77	1,59 (0,84, 3,30)	165	2,09 (1,09, 4,38)	232	0,12 (n/a–0,51)	0,80 (–0,01–2,05)
Также включая поправку на индекс курения	1	15	1,44 (0,77–2,90)	77	1,59 (0,86, 3,22)	165	2,06 (1,11, 4,18)	232	0,20 (n/a–0,58)	0,82 (0,06–1,93)
Анализ (лаг 0 лет), ограниченные работниками:										
Радиохимического завода	1	4	1,71 (0,63, 6,02)	31	1,82 (0,69, 6,40)	91	2,69 (1,01, 9,48)	149	0,10 (n/a–0,67)	0,85 (–0,17–2,52)
Завода по производству плутония	1	10	1,50 (0,66, 3,90)	38	1,62 (0,73, 4,16)	72	1,69 (0,76, 4,36)	103	0,23 (n/a–0,77)	0,87 (–0,12–2,54)
М (лаг 0 лет)	1	9	1,62 (0,76, 3,9)	45	1,87 (0,91, 4,42)	101	2,73 (1,32, 6,50)	162	0,15 (n/a–0,66)	1,13 (0,07–2,85)
Ж (лаг 0 лет)	1	7	1,33 (0,47, 4,80)	33	1,11 (0,39, 4,08)	72	1,14 (0,40, 4,23)	91	0,21 (n/a–0,80)	0,52 (–0,37–2,06)
Достигнутый возраст (лаг 0 лет):										
< 50	1	0	—	1	—	2	—	1	—	—
50–59	1	2	2,88 (0,74–18,99)	10	2,98 (0,77–19,78)	12	7,02 (1,74, 47,93)	20	1,81 (n/a–13,59)	6,73 (0,57, 33,79)
60–69	1	9	0,74 (0,28–2,13)	14	1,19 (0,50, 3,34)	42	2,42 (1,02, 6,76)	74	0,70 (n/a, 3,28)	5,30 (1,67–13,57)
70+	1	5	1,68 (0,58, 7,16)	53	1,41 (0,50, 5,95)	117	1,36 (0,48, 5,75)	158	0,11 (n/a–0,44)	0,02 (–0,52–0,85)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на греи, ИМТ — индекс массы тела, М — мужчины, Ж — женщины

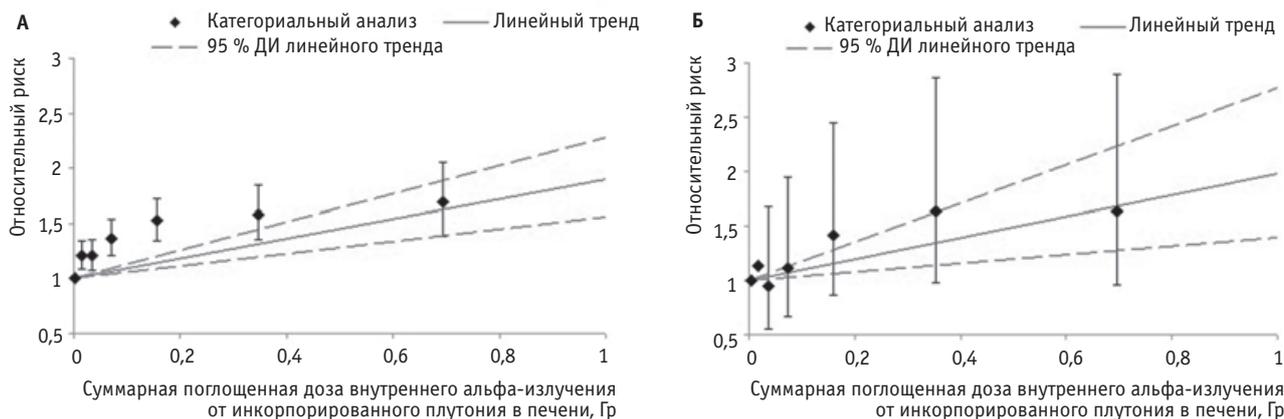


Рис. 2. Риск заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в дозах < 1,0 Гр, (А) не учитывая валидность дозовых оценок ИОР/Гр = 0,90 (95 % ДИ 0,56, 1,28); (Б) учитывая валидность дозовых оценок ИОР/Гр = 0,98 (95 % ДИ 0,39, 1,77)

оставался статистически значимым после применения 5-летнего лаггирования, поправки на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, индекс курения, продолжительность работы) и дозу внешнего облучения, и исключения поправки на статус курения и употребления алкоголя. Анализ чувствительности показал, что исключение работников, проработавших на ПО «Маяк» менее 1 года, не оказало влияния на полученные результаты (табл. 5 и 6).

Обнаружена статистически значимая возрастающая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр составил 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,42) для полного набора данных и 0,90 (95 % ДИ 0,56–1,28) для ограниченного набора данных. Исключение поправки на статус курения и употребление алкоголя, включение поправки на дополнительные нерадиационные факторы (АГ, ИМТ, индекс курения, продолжительность работы) и дозу

внешнего гамма-облучения не оказали влияния на полученный результат.

На рис. 2 и в табл. 7 представлена линейная зависимость «доза–эффект» и результаты категориального анализа для ограниченного набора данных. Очевидно, что результаты категориального анализа и анализа линейного тренда плохо согласуются друг с другом. Одной из причин плохой согласованности этих двух результатов является величина надежности оценки дозы внутреннего альфа-облучения [8]. Дополнительные анализы (табл. 8) показали, что исключение работников с измерениями только ниже LOD (Validity > 0) не оказало влияния на результаты анализа. Однако оценка ИОР/Гр для полного набора данных стала вдвое меньше оценки, полученной для ограниченного набора данных.

В то же время было показано, что в субкогорте, ограниченной работниками, подвергшимися внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощен-

Таблица 7

ОР заболеваемости ЦВЗ в зависимости от суммарной поглощенной дозы альфа-облучения от инкорпорированного плутония в печени с учетом различных значений валидности дозовых оценок

Суммарная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр	Средняя суммарная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр		Медианная поглощенная доза альфа-излучения в печени, Гр		Человеко-годы		Случаи		ОР (95 % ДИ)	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2
0–0,01	0,003	0,004	0,003	0	9299420	81595	876	36	1	1
0,01–0,025	0,016	0,017	0,016	0,020	3804880	51210	1142	66	1,21 (1,09–1,35)	1,13 (n/a, n/a)
0,025–0,05	0,035	0,036	0,035	0,040	2397170	50565	902	105	1,21 (1,08–1,36)	0,95 (0,56–1,68)
0,05–0,1	0,071	0,073	0,069	0,070	1753310	56261	748	142	1,37 (1,21–1,55)	1,11 (0,67–1,95)
0,1–0,25	0,156	0,160	0,147	0,150	1470060	69528	787	299	1,53 (1,35–1,73)	1,42 (0,86–2,45)
0,25–0,5	0,346	0,353	0,333	0,340	525153	31926	317	165	1,58 (1,36–1,85)	1,64 (0,98–2,86)
0,5–1,0	0,693	0,696	0,666	0,670	256313	18539	152	104	1,71 (1,40–2,07)	1,64 (0,96–2,90)

Примечание:

* — работники, для которых выполнялся мониторинг внутреннего альфа-облучения, валидность оценок доз облучения не учитывалась

** — работники, для которых выполнялся мониторинг внутреннего альфа-облучения, оценки доз облучения были надежными (валидность=1) ДИ — доверительный интервал

Таблица 8

Риск заболеваемости ЦВЗ: анализ зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени для оценок доз облучения с разной валидностью

	< 0,01 Гр		0,01–0,025 Гр		0,025–0,1 Гр		> 0,1 Гр		ИОР/Гр (95 % ДИ)	ИОР/Гр (95 % ДИ) < 1 Гр
	ОР	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев	ОР (95 % ДИ)	Кол-во случаев		
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность [0;1]	1	876	1,21 (1,09–1,35)	1142	1,28 (1,15–1,42)	1650	1,59 (1,42–1,78)	1402	0,28 (0,16–0,42)	0,90 (0,56–1,28)
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность = 1	1	36	1,11 (n/a, n/a)	66	1,04 (0,63–1,78)	247	1,58 (0,97–2,69)	687	0,32 (0,14–0,56)	0,98 (0,39–1,77)
Основной анализ, лаг 0 лет, валидность > 0	1	333	1,21 (1,03–1,43)	560	1,24 (1,06–1,47)	1250	1,47 (1,24–1,74)	1310	0,18 (0,08–0,30)	0,58 (0,26–0,95)

Примечание:

ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на грей

ной дозе в печени менее 1,0 Гр, и имеющих только валидные оценки доз (Validity = 1), результаты категориального анализа хорошо описывались линейной дозовой зависимостью, ИОР/Гр = 0,98 (95 % ДИ 0,39–1,77), по сравнению с субкогортой, ограниченной работниками, подвергшимися облучению в тех же дозах, но без учета валидности дозовых оценок (табл. 7, рис. 2), ИОР/Гр = 0,90 (95 % ДИ 0,56, 1,28).

Значимый возрастающий тренд смертности от ЦВЗ с увеличением дозы внутреннего альфа-облучения был обнаружен только в субкогорте, ограниченной работниками, подвергшимися внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр, ИОР/Гр = 0,84 (95 % ДИ 0,09–1,92). При исключении поправок на статус курения и ИМТ, ИОР/Гр сохранял статистическую значимость, но применение различных периодов лагирования и введение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (АГ и продолжительность работы) и дозу внешнего гамма-облучения приводило к снижению ИОР/Гр и потере статистической значимости. Исключение работников, проработавших менее 1 года, не оказало влияния на полученные результаты.

Обсуждение

Настоящее исследование проведено в расширенной когорте работников ПО «Маяк» с увеличением периода наблюдения на 3 года. Численность когорты, увеличенная за счет включения работников, подвергшихся облучению малыми дозами, а также расширение периода наблюдения существенно повысило статистическую мощность исследования для оценки избыточного риска заболеваемости и смертности от ЦВЗ при меньших дозах облучения по сравнению с предыдущими исследованиями [1, 3]. В настоящем исследовании был выявлен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся гамма-облучению в суммарной дозе 0,1–0,2 Гр, по сравнению с предыдущим исследованием [3], в котором повышенный риск отмечался только у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммар-

ной дозе 0,2–0,5 Гр. Полученные результаты являются серьезным доказательством зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от внешнего гамма-облучения практически без расхождений между результатами категориального анализа и анализа линейной зависимости «доза–эффект». Как и в предыдущем исследовании, не выявлено повышенного риска смертности от ЦВЗ в зависимости от внешнего облучения. Однако это не было неожиданным, т.к. число смертей от ЦВЗ увеличилось только на 6 % по сравнению с предыдущим исследованием и по-прежнему составляет только 20 % от числа заболеваний. Категориальный анализ показал значимое увеличение риска заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени 0,01–0,025 Гр, в то время как в предыдущем исследовании повышенный риск заболеваемости ЦВЗ был выявлен у работников, подвергшихся облучению в дозах 0,1–0,5 Гр.

Статистически значимая линейная зависимость риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения была обнаружена у всех работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению, а также в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр. Однако результаты категориального анализа и анализа линейного тренда плохо согласовывались между собой. Для того чтобы понять причины этой несогласованности, были проведены дополнительные анализы риска заболеваемости ЦВЗ с включением переменной «валидности» оценки дозы облучения. В результате было показано, что использование оценок доз внутреннего облучения, рассчитанных на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, оказывает сильное влияние на кривую «доза–эффект», особенно в области малых доз. Наилучшая согласованность между результатами категориального анализа и анализа линейной зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы была получена для работников с наиболее надежными оценками доз внутреннего облучения (ва-

Таблица 9

Избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Гр) ЦВЗ вследствие внешнего облучения с низкой ЛПЭ

Когорта	Средняя суммарная доза, Гр	Смертность или заболеваемость	Лag-период, годы	Кол-во случаев смерти или заболевания	ИОР/Гр (95 % ДИ)
Лица, пострадавшие от атомных бомбардировок в Японии					
LSS (пожизненное исследование) (17) ¹	0,20 ²	смертность	5	9622	0,09 (0,01–0,17)
AHS (исследование здоровья взрослых) (18)	0,57 ³	заболеваемость	13	729	0,07 (–0,08–0,24)
Профессиональное облучение					
Работники ПО «Маяк»–1948–1958 (1)	0,84	смертность	10	744	–0,02 (–0,12–0,08)
Работники ПО «Маяк»–1948–1972 (3)	0,63	смертность	10	1480	0,04 (–0,06–0,13)
Расширенная когорта работников ПО «Маяк»–1948–1982 (текущее исследование)	0,49	смертность	10	1567	0,05 (–0,03–0,16)
Работники ПО «Маяк»–1948–1958	0,84	заболеваемость	10	3840	0,45 (0,34–0,56)
Работники ПО «Маяк»–1948–1972	0,63	заболеваемость	10	6590	0,40 (0,30–0,49)
Расширенная когорта работников ПО «Маяк»–1948–1982 (текущее исследование)	0,49	заболеваемость	10	7931	0,49 (0,39–0,60)
Работники ядерной промышленности (международная) (19)	0,018 ⁴	смертность	10	1224	0,88 (–0,67, 3,16)
Работники «Бритиш Ньюклар Фьюэлз» (Великобритания) (20)	0,053	смертность	15	1018	0,43 ⁵ (–0,10–1,12)
Национальный регистр работников ядерной промышленности Великобритании (21)	0,025	смертность	10	1817	0,16 (–0,42–0,99)
Работники урановых шахт Германии (22)	0,047 ⁶	смертность	10	2073	0,44 (–0,14–1,08)
Ликвидаторы последствий аварии в Чернобыле (23)	0,109	заболеваемость	— ⁷	12832	0,45 ⁸ (0,11–0,80)
Облучение населения					
Когорта реки Течи (24)	0,035	смертность	15	1933	–0,14 (–0,64–0,46)
Когорта Семипалатинска (25)	0,09	смертность	10	839 ⁹	–0,06 (–0,65–0,54)

Примечания:

ИОР/Гр — избыточный относительный риск на греЙ, ДИ — доверительный интервал

¹ Оценки для смертности за период 1950–2003 гг. с использованием кодов МКБ-9 410–414² Сумма гамма- и 10-кратной нейтронной доз на толстую кишку³ Взвешенное значение суммы гамма- и нейтронных доз экранированной кермы, учитывая, что вес нейтронного компонента составляет 10. Лица, пострадавшие от атомных бомбардировок в Японии, подверглись преимущественно гамма-облучению⁴ Доза на легкое⁵ В основе первоначальная причина смерти. ИОР/Гр, полученный в ходе анализов, в основе которых были первоначальная и способствующая причины смерти, был выше⁶ Доза на печень от внешнего гамма-облучения⁷ Данные в статье не представлены⁸ Курение и употребление алкоголя не учитывались⁹ Все значения с оценками доз облучения (Таблица 6с из работы Grosche et al. 2011)

лидность = 1), несмотря на большое сокращение числа случаев ЦВЗ (80 %) при этом.

По сравнению с предыдущими исследованиями впервые выявлен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени свыше 0,1 Гр при ОР = 2,11 (95 % ДИ 1,15–4,24). Выявлена статистически значимая возрастающая линейная зависимость смертности от ЦВЗ от дозы внутреннего альфа-облучения в субкогорте работников, подвергшихся облучению в дозах менее 1,0 Гр после введения поправки на нерадиационные факторы. Однако при лагировании и введении поправки на дополнительные нерадиационные факторы оценки избыточного относительного риска на единицу дозы снижались и становились статистически незначимыми. Однако этот результат следует интерпретировать с осторожностью, т.к. он получен без учета валидности дозы облучения.

В целом, результаты анализа риска ЦВЗ в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения выглядят надежно, т.к. показано постепенное расширение возможности определять риски при меньших дозах при увеличении статистической мощности исследования когорты работников ПО «Маяк».

Оценки ИОР/Гр для заболеваемости и смертности от ЦВЗ в данном исследовании, в предыдущих исследованиях [1, 3] и в других исследованиях [15–25] у лиц, подвергшихся внешнему облучению с низкой ЛПЭ, представлены в табл. 9. В преобладающем большинстве исследований представлены результаты анализа смертности, в то время как оценки риска заболеваемости ЦВЗ выполнены только в двух исследованиях [18–23]. Оценки ИОР/Гр для смертности от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» хорошо согласуются с результатами, полученными при исследовании японской когорты LSS [17]. В некоторых исследованиях работников предприятий атомной

промышленности приводятся более высокие оценки рисков, по сравнению с результатами, полученными при анализе изучаемой когорты [19–22]. ИОР/Гр для заболеваемости ЦВЗ среди работников ПО «Маяк» был выше, чем среди лиц, пострадавших в результате атомных бомбардировок [18], но согласовывался с оценкой риска заболеваемости ЦВЗ в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [23]. Мета-анализ, проведенный с использованием данных когорты LSS и работников предприятий атомной промышленности разных стран [26], показал оценки ИОР/Гр для четырех подтипов болезней системы кровообращения, включая ЦВЗ. Несмотря на то, что были обнаружены статистически значимые повышенные ИОР/Гр для ЦВЗ, была выявлена значительная гетерогенность оценок в некоторых исследованиях. Это неудивительно, т.к. каждое исследование имеет свою весомость доказательств, статистическую мощность, и в большинстве из них не учитывались мешающие нерадиационные факторы, которые, как известно, существенно влияют на риск заболеваемости и смертности от ЦВЗ [27]. На настоящий момент отсутствуют оценки рисков заболеваемости ЦВЗ в других когортах работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, с которыми можно было бы сравнить результаты настоящего исследования.

Основным преимуществом когорты работников ПО «Маяк» является полная информация о заболеваемости и смертности от ЦВЗ для 96 % работников за весь период наблюдения (более 60 лет), что обеспечивает статистическую мощность исследования. Также доступна информация по наиболее важным нерадиационным факторам: ИМТ, АГ, курение, употребление алкоголя. Кроме этого, в настоящем анализе была использована количественная характеристика курения (индекс курения), собранная для значительного числа работников с известным статусом курения (71,2 %). В других когортах профессионально облученных лиц отсутствует информация о заболеваемости ЦВЗ и нерадиационных мешающих факторов.

Преимуществом настоящего исследования является также полнота и высокое качество информации. В медико-дозиметрической базе данных «Клиника» регулярно ведется контроль полноты и качества первичных данных [11]. Для настоящего исследования были проведены дополнительные проверки качества выбранных для анализа данных. Коэффициент ошибок для всех типов проверок качества в изучаемой когорте составил менее 10 %, что указывает на высокое качество данных. Кроме того, в связи с большим количеством аутопсий (53 %) стало возможным верифицировать клинические диагнозы на основе патологических исследований, при этом был обнаружен очень низкий уровень расхождений диагнозов (менее 2 %).

Основной слабостью настоящего исследования является качество оценок доз внутреннего альфа-облучения. В результате анализа зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения обнаружена проблема, связанная с оценками доз работников, у которых активность плутония в образцах мочи была ниже порога определения (LOD). В ранние годы деятельности ПО «Маяк» активность плутония в образцах мочи измерялась с помощью альфа-радиометрических методов, и LOD был довольно высоким, что приводило к тому, что существенная доля альфа-активности плутония не могла быть измерена. Позднее начали применять альфа-спектрометрические методы, и LOD значительно снизился. Расчеты доз внутреннего альфа-облучения на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, которым приписывали точечные оценки, равные половинному значению прежнего порога определения, могли привести к недооценке или переоценке истинного значения дозы облучения, что, в свою очередь, могло повлиять на оценку риска.

Другим фактором, который мог ослабить риск смертности от ЦВЗ — это риск конкурирующих причин смерти, например, от рака легкого, который, как известно, связан с альфа-облучением от инкорпорированного плутония. Смерть от рака легкого у работника уже исключала риск развития ЦВЗ, в результате чего число случаев и смертей от ЦВЗ уменьшалось по сравнению с той ситуацией, когда отсутствуют конкурирующие причины смерти. Мы планируем провести анализ риска ЦВЗ с учетом конкурирующих рисков в будущих исследованиях.

Также, в связи с введением нового закона о защите частной жизни в Российской Федерации стало невозможным получение информации о жизненном статусе и причине смерти работников, мигрировавших из Озерска, что привело к потере трех лет периода наблюдения смертности у мигрантов.

Преобладающее большинство случаев ЦВЗ, включенных в настоящий анализ, были случаями церебрального атеросклероза (код МКБ-9: 437.0). Атеросклероз — это системный процесс с длительным периодом развития; он представляет собой многофакторное заболевание, риск развития которого повышают различные генетические, биологические факторы и факторы окружающей среды. Ионизирующее излучение может рассматриваться в качестве одного из факторов окружающей среды, который приводит и/или ускоряет развитие атеросклероза в различных сосудах (коронарные, церебральные, почечные, артерии конечностей и др.).

Современные знания о влиянии высоких доз облучения на биологические механизмы развития атеросклероза основаны на экспериментальных исследованиях и исследованиях в когортах пациентов,

подвергшихся диагностическому и терапевтическому облучению. Было показано, что такие механизмы, как дисфункция эндотелия, воспаление, оксидативный стресс, изменения в коагуляции и активности тромбоцитов, повреждения ДНК, старение клеток и гибель клеток могут играть значимую роль в развитии радиационно-индуцированных эффектов облучения в системе кровообращения при дозах более 2 Зв [15–28]. Влияние малых и средних доз облучения на механизмы развития атеросклероза до сих пор достаточно не изучены. Однако недавно был опубликован ряд исследований механизмов развития атеросклероза в когортах лиц, подвергшихся облучению. В обзорах этих исследований Little et al. [29–30] и Borghini [31] выдвинули гипотезу о том, что биологические механизмы радиационно-индуцированных эффектов при средних и малых дозах отличаются от тех, что существуют при высоких дозах (например, лучевая терапия). Кроме того, недавно опубликованные результаты показали, что облучение может способствовать преждевременному старению клеток [32].

Заключение

Таким образом, в результате исследования обнаружен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ (но не смертности) у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах выше 0,1 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в меньших дозах. Результаты исследования подтвердили выявленную ранее линейную зависимость заболеваемости ЦВЗ от дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерадиационные факторы.

Был обнаружен повышенный риск заболеваемости ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени выше 0,01 Гр по сравнению с работниками, подвергшимися облучению меньшими дозами. Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего альфа-облучения. Однако результаты категориального анализа риска заболеваемости ЦВЗ хорошо согласовывались с линейной дозовой зависимостью только в субкогорте работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени менее 1,0 Гр при использовании только надежных оценок доз облучения (Validity = 1).

Впервые был обнаружен повышенный риск смертности от ЦВЗ у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной дозе в печени более 0,1 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в суммарной дозе менее 0,01 Гр. Выявлена статистически значимая линейная зависимость смертности от ЦВЗ от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени в субкогорте работников, подвергшихся

облучению в дозах менее 1,0 Гр, после введения поправки на нерадиационные факторы.

Исследование показало, что использование оценок доз внутреннего облучения, рассчитанных на основе измерений активности плутония в образцах мочи ниже LOD, оказало существенное влияние на форму кривой зависимости риска заболеваемости ЦВЗ от дозы внутреннего облучения.

Благодарность

Исследование проведено при финансовой поддержке Европейского Союза в рамках седьмой рамочной программы и Федерального медико-биологического агентства (№ контрактного соглашения 249675 «Эпидемиологические исследования облученных популяций на Южном Урале» (SOLO)). Авторы признательны ФГУП ПО «Маяк» и отделу внутренней дозиметрии ЮУРИБФ за предоставление доступа к ДРСМ-2008, созданной в рамках российско-американского сотрудничества; лаборатории эпидемиологии ЮУРИБФ за предоставление доступа к медико-дозиметрическому регистру ПО «Маяк». Личная благодарность Майклу Гиллису за его ценные предложения по написанию данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2010a, **174**, P. 851–864.
2. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2010b, **174**, P. 155–168.
3. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2011, **50**, No. 4, P. 539–552.
4. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. // *Health Phys.*, 2012, **103**, No. 1, P. 3–14.
5. Azizova T.V., Zhuntova G.V., Haylock R.G.E. et al. Chronic bronchitis in the cohort of Mayak workers first employed 1948–1958. // *Radiat. Res.*, 2013, **180**, No. 6, P. 610–621.
6. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigorieva E.S., Haylock R. Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2014, **53**, No. 2, P. 469–477.
7. Simonetto C., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: Latency of incidence risk after radiation exposure. // *PLoS ONE*, 2014, **9**, No. 5, e96309, doi: 10.1371/journal.pone.0096309.

8. *Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al.* Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine. // *Health Phys.*, 2013, **104**, No. 4, P. 366–378.
9. *Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al.* External dosimetry reconstruction for Mayak workers. AAHP special session health physics society annual meeting, http://www.hps1.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf; 2010.
10. ICD-9 Guidelines for Coding Diseases, Injuries and Causes of Death / Revision 1975. Geneva, WHO, 1980, 752 pp.
11. *Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al.* The “Clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. // *Health Phys.*, 2008, **94**, P. 449–458.
12. *Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V.* Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex. // *Radiat. Res.*, 1999, **152**, No. 4, P. 352–363.
13. *Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M.* EPICURE users guide. — Hirosoft, Seattle, WA, 1993.
14. *Луновецкий Б.М.* Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. — СПб.: «Специальная литература», 1997.
15. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report. 1, 2008, P. 325–383.
16. *Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. // *Radiat. Res.*, 2012, **177**, P. 229–243.
17. *Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. // *BMJ*, **340**, b5349, doi:10.1136/bmj.b5349; 2010.
18. *Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al.* Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. // *Radiat. Res.*, 2004, **161**, P. 622–632.
19. *Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. // *Int. J. Epidemiol.*, 2007, **36**, P. 1126–1135.
20. *McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. // *Int. J. Epidemiol.*, 2008, **37**, P. 506–518.
21. *Muirhead C.R., O’Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. // *Brit. J. Cancer*, 2009, **100**, P. 206–212.
22. *Kreuzer M., Dufey F., Sogl M. et al.* External gamma radiation and mortality from cardiovascular diseases in the German WISMUT uranium miners cohort study, 1946–2008. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, **52**, No. 1, P. 37–46, DOI 10.1007/s00411-012-0446-5.
23. *Ivanov V., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al.* The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. // *Health Phys.*, 2006, **90**, P. 199–207.
24. *Krestinina L.Y., Epifanova S., Silkin S. et al.* Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. // *Rad. Environ. Biophys.*, 2013, **52**, No. 1, P. 47–57, DOI 10.1007/s00411-012-0438-5
25. *Grosche B., Lackland D.T., Land C.E. et al.* Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960–1999, and its relationship to radiation exposure. // *Radiat. Res.*, 2011, **176**, P. 660–669.
26. *Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. // *Environ. Health Perspect.*, 2012, **120**, P. 1503–1511, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204982>.
27. *Akiba S.* Circulatory disease risk after low-level ionizing radiation exposure. // *Radiat. Emerg. Med.*, 2013, **2**, No. 2, P. 13–22.
28. ICRP–2012. ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. // *Ann. ICRP*, **41**, No. 1/2.
29. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks and their possible mechanisms. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2010, DOI 10.1007/s00411-009-0250-z.
30. *Little M.P.* A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2013, DOI 10.1007/s00411-013-0484-7.
31. *Borghini A., Gianicolo E.A.L., Picano E., Andreassi M.G.* Ionizing radiation and atherosclerosis: Current knowledge and future challenges. // *Elsevier* 2013, **230**, P. 40–47.
32. *Lowe D., Raj K.* Premature aging induced by radiation exhibits pro-atherosclerotic effects mediated by epigenetic activation of CD44 expression. // *Aging Cell*, 2014, P. 1–11, DOI 10.1111/ace1.12253.

Поступила: 29.01.2015

Принята к публикации: 27.05.2015

**Н.К. Вознесенский¹, Н.В. Богданов¹, С.Л. Дорохович²,
Ю.Г. Забарянский³, Ю.А. Кураченко³, Е.С. Матусевич¹,
В.А. Левченко², Ю.С. Мардынский⁴, Н.Н. Вознесенская⁵**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕМПЕРАТУРНЫХ ПОЛЕЙ В КОСТНОЙ ТКАНИ
ПОЗВОНКОВ ПРИ СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ ВЕРТЕБРОПЛАСТИКЕ**

**N.K. Voznesensky¹, N.V. Bogdanov¹, S.L. Dorohovich²,
Yu.G. Zabaryansky³, Yu.A. Kurachenko³, Eu.S. Matusевич¹,
V.A. Levchenko², Yu.S. Mardynsky⁴, N.N. Voznesenskaya⁵**

**The Modeling of Temperature Fields in Vertebra Bone at Stabilizing
Vertebroplasty**

РЕФЕРАТ

Цель: Применительно к задачам стабилизирующей вертебропластики выполнить исследования температурных полей, обусловленных полимеризацией костного цемента. Верифицировать полученные результаты посредством термогидравлических расчетов. Модифицировать программные коды, используемые для расчета нестационарных температурных полей в ядерных установках, с целью их адаптации к новой предметной области.

Материал и методы: Выполнены две группы экспериментов по измерению нестационарного распределения температуры: а) при полимеризации цемента в изолированной кювете; б) при полимеризации цемента в позвонке. Для расчетного моделирования экспериментов адаптирован 3D нестационарный код KANAL, применяемый в задачах теплогидравлики ядерных энергетических установок.

Результаты: Для обоих экспериментов достигнута удовлетворительная согласованность измеренных и рассчитанных температурных характеристик — как их пространственного, так и временного распределения. Особо существенной является близость экспериментальных и расчетных значений максимума температуры при полимеризации цемента в позвонке: типичные расхождения эксперимента и расчета не превышают 1–2 °С. Выполненное исследование обеспечивает теоретическую поддержку вертебропластики в двух аспектах: а) применением созданных расчетных технологий; б) оценкой степени терапевтического воздействия в результате нагрева костной ткани.

Ключевые слова: метастазы в позвоночнике, вертебропластика, температурные поля, экспериментальное и расчетное моделирование, терапевтический эффект

ABSTRACT

Purpose: To study the temperature fields caused by bone cement polymerization at the stabilizing vertebroplasty. To verify experimental data by thermohydraulic simulation. To modify program codes, applied in nuclear installations in order to adapt them to new object region.

Material and methods: Two groups of experiments involving the non-stationary temperature distribution measurements were done, namely, the cement polymerization: а) in the isolated cuvette; б) in a vertebra. For numerical modeling of experiments, the 3D non-stationary KANAL code applied in thermohydraulics of nuclear power plants is adapted.

Results: The satisfactory coherence of measured data and simulated ones is obtained for temperature distributions, the spatial and time-dependent as well. The most important is the closeness in experimental and simulating temperature maximum values at cement polymerization in a vertebra. The executed study grants the theoretical support of vertebroplasty in two aspects: а) by providing with the developed calculation techniques; б) by estimating the curative effect because of the bone tissue heating.

Key words: spinal metastases, vertebroplasty, temperature fields, experimental and simulating modeling, numerical simulation, curative effect

Введение

Чрескожная вертебропластика (ЧКВП) в качестве способа стабилизации позвоночных структур была предложена в 1987 г. Galibert и Deramond [1, 2], и вскоре появились публикации о ее высокой эффективности у больных с метастатическим поражением тел позвонков [3]. Первые публикации, в которых

оценивались результаты ЧКВП, носили весьма оптимистический характер. В них сообщалось об исчезновении или существенном уменьшении болевого синдрома у 80–97 % больных с литическими и смешанными метастазами в позвоночник [3–6]. Из них у 15 % пациентов боли исчезли полностью, у 55 % значительно уменьшились, у 30 % — уменьшение

¹ Институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ, Обнинск.
E-mail: ykurachenko@mail.ru

² Экспериментальный научно-исследовательский и методический центр «Моделирующие системы», Обнинск

³ Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского, Обнинск

⁴ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

⁵ Городская клиническая больница ФМБА, Обнинск

¹ Institute of Nuclear Power Engineering in National Research Nuclear University MEPHI, Obninsk, Russia.
E-mail: ykurachenko@mail.ru

² Experimental research and methodological center “Simulation Systems Ltd”, Obninsk, Russia

³ A.I. Leypunsky Institute for Physics and Power Engineering named after, Obninsk, Russia

⁴ A.F. Tsyb, Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

⁵ City Clinical Hospital of FMBA, Obninsk, Russia

интенсивности боли носило умеренный характер. В результате ЧКВП стала широко использоваться как метод подавления боли, сначала при метастатических компрессионных переломах позвонков у больных злокачественными новообразованиями, а затем и при выраженном болевом синдроме на фоне метастатического поражения позвонков в тех случаях, когда консервативная терапия оказывалась неэффективной [7–11].

Было отмечено улучшение качества жизни больных, в основном за счет уменьшения боли и восстановления двигательной активности [12–18]. В [19] утверждалось, что у 75 % больных положительные изменения сохранялись в течение 6 мес. Однако последующие оценки ЧКВП при метастатических поражениях позвоночника показали, что через 6 мес лишь у около 40 % больных, перенесших операцию вертебропластики, потребность в обезболивающих средствах оставалась меньше, чем до операции и сохранялось удовлетворительное качество жизни [20]. Все эти пациенты имели единичные метастазы минимального распространения в теле позвонка I, II, III типов по классификации К. Tomita [21].

Продолженного роста опухолей у них не было выявлено только на фоне проводимого комбинированного лечения. У больных с V, VI, и особенно VII типами распространения эффективность ЧКВП носила кратковременный характер. В этих случаях, через 2–6 мес после операции развивались выраженные нарушения функции позвоночника, резко снижалось качество жизни, что, прежде всего, было обусловлено быстрым нарастанием болевого синдрома. Метастатические очаги имели тенденцию к росту, располагаясь по периферии введенного в тело позвонка костного цемента и распространяясь в сторону позвоночного канала, что и приводило к усилению болевого синдрома.

Подводя итог, можно отметить, что положительный эффект паллиативной стабилизирующей вертебропластики проявляется лишь при достаточно ранних проявлениях метастатического роста в позвонке. Во всех случаях стабилизирующей вертебропластики отсутствие продолженного роста обеспечивается только при комбинированной терапии [22].

В [23, 24] предполагается, что причиной уменьшения частоты рецидивов метастатических опухолей после вертебропластики является некроз опухолевой ткани, возникающий из-за ее нагрева в результате полимеризации цемента после введения его в зону деструкции. Однако эксперименты как *ex vivo* [25, 26], так и *in vivo* [27, 28] не позволяют сделать однозначный вывод о том, что температура в местах максимального разогрева костной ткани, окружающей це-

ментное ядро, достигает величин, способных вызвать некроз опухолевой ткани.

Анализ результатов выполненных ранее исследований, касающихся температурной резистентности опухолевых клеток, свидетельствует о том, что

- при 72 °С некроз опухолевых клеток возникает мгновенно;
- при 60 °С — после 5 с воздействия;
- при 55 °С — после 30 с воздействия;
- при 50 °С — после 5 мин воздействия;
- при 47 °С — после 7÷13 мин воздействия;
- при 46 °С — после 20÷50 мин воздействия;
- при 45 °С — после 30÷60 мин воздействия;
- при 44 °С — после 45÷80 мин воздействия [29–31].

При длительном нагревании культуры злокачественных клеток при температуре 42–44 °С активируется апоптоз [29, 30, 32] но для полного уничтожения клеток разных опухолей при температуре 42 °С необходимо от 4 до 20 ч [31]. Длительное воздействие температуры менее 42 °С способно стимулировать пролиферацию опухолевых клеток [29–32].

Опубликованные данные [29, 33, 34] о температурных характеристиках экзотермической реакции полимеризации быстротвердеющего костного цемента на основе полиметилметакрилата, который используется при вертебропластике, варьируют в широких пределах и не дают возможность определить, достаточно ли повышения температуры в костной ткани, окружающей очаг злокачественного роста, для создания противоопухолевого эффекта.

Целью работы являлось создание и тестирование на экспериментальных данных расчетного аппарата, позволяющего прогнозировать уровень, глубину и продолжительность разогрева губчатого вещества костной ткани тела позвонка при экзотермической реакции полимеризации метилакрилата — полиметилметакрилата в процессе вертебропластики.

Для достижения этой цели была выполнена серия экспериментов по исследованию теплофизических характеристик процесса затвердевания костного цемента как в экспериментальных кюветах различного объема (первый этап эксперимента), так и в губчатой ткани изолированного позвонка (второй этап).

Для расчетной оценки температурных и временных характеристик разогрева костной ткани при введении костного цемента была использована расчетная технология, основанная на адаптации программного обеспечения, применяемого в теплогидравлических расчетах ядерных энергетических и других установок.

В результате проведено сопоставление характеристик температурных полей, полученных при расчетном моделировании, с экспериментальными данными и сделан вывод о возможности прогноза уровня

температур и продолжительности разогрева костной ткани.

Эксперименты

На первом этапе (эксперимент 1) были проведены измерения максимальной температуры при полимеризации костного цемента в экспериментальных кюветах. Эксперименты на первом этапе имели своей целью

- развитие методик измерения;
- выявление основных параметров, влияющих на энерговыделение при конкретных условиях полимеризации, моделирующих реальные условия при вертебропластике.

Экспериментальные кюветы представляли собой набор алюминиевых цилиндров (4 шт.), каждый с двумя термопарами. Одна из термопар была фиксирована на границе цемента и боковой стенки кюветы, другая — вблизи геометрического центра кюветы (рис. 1).

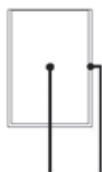


Рис. 1. Экспериментальная кювета с термопарой (схема)

Внутренний диаметр кювет изменялся от 1,2 до 2,2 см, высота заполняемой цементом полости в кювете — от 1,5 до 1,8 см. Применялся цемент с плотностью 1,34 г/см³ и коэффициентом теплопроводности 0,2 Вт/(м×К). Начальная температура смеси перед приготовлением цемента 21 °С.

Для приближения к реальным условиям вертебропластики цемент при полимеризации теплоизолировался с помощью слоя пенопласта толщиной 5 см. На рис. 2 представлена фотография устройства из пенопласта, в котором размещалась экспериментальная кювета.

Таблица 1

Температура (°С) цемента на оси кюветы (t_a) и на ее боковой поверхности (t_b)

№ кюветы	Геометрия кюветы*			t_1					t_a , среднее значение	t_b , среднее значение
	h , см	d , см	V , см ³	№ эксперимента				Среднее значение		
1	1,6	1,2	1,8	92	96	93	96		94 ± 2	101 ± 3
2	1,5	1,6	3,0	104	107	105	106	105 ± 2	109 ± 1	
3	1,8	1,8	4,6	107	109	108	109	108 ± 1	120 ± 3	
4	1,7	2,2	6,5	110	112	113	113	111 ± 1	123 ± 2	
Температура окружающего воздуха, °С				20	19	21	21	20 ± 1		

Примечание:

* h — высота; d — диаметр; V — объем

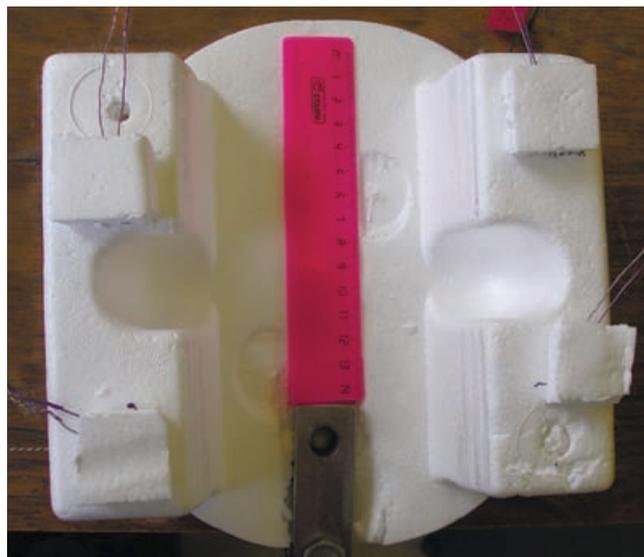


Рис. 2. Теплоизоляционный бокс из пенопласта для кюветы из первого эксперимента

Измерения температуры при полимеризации цемента выполнялись посредством дифференциального термического анализа. Основой измерительного комплекса являлся аппаратный модуль АЦП/ЦАП ZET 210 [35] с 16 входами, подключенный к компьютеру. В качестве первичных преобразователей использованы стандартные нормирующие усилители. Программное обеспечение модуля ZET 210 представляет собой интегрированный с графическим интерфейсом комплекс, обеспечивающий постоянную регистрацию поступающих на его входы сигналов.

Было выполнено четыре серии экспериментов по четыре эксперимента в каждой. В ходе экспериментов использован костный цемент Surgical Cement For Vertebroplasty CementoFixx (OptiMed) [36]. Цемент замешивался в течение 30 с и затем при помощи шприца вводился в кювету. Эта процедура выполнялась в течение 1 мин — 1 мин 20 с.

Результаты измерений представлены в табл. 1 и на рис. 3. Из данных таблицы следует, что температура как на оси цементного ядра, так и на поверхности

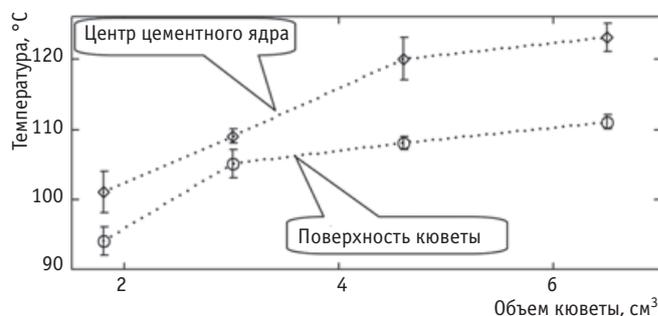


Рис. 3. Максимальные температуры костного цемента на поверхности кюветы и в центре как функции объема



Рис. 4. Фотография позвонка с термопарами (слева); 3D-реконструкция, основанная на КТ-снимках (справа)

сти экспериментальных кювет нелинейно зависит от объема костного цемента.

При малом объеме кюветы большую роль в формировании температуры как на поверхности, так и в центре кюветы играет величина поверхности кюветы, через которую происходит теплоотдача в воздух. С ростом объема кюветы роль теплоотдачи с поверхности снижается, все большее влияние на температуру оказывает собственно объем, поэтому отношение t_a/t_1 увеличивается и изменяется с ростом объема не так быстро, как при малом объеме кюветы.

На втором этапе (эксперимент 2) получены зависимости температуры от времени при полимеризации костного цемента в полости позвонка.

Для измерений на втором этапе в центре изолированного позвонка формировалась цилиндрическая полость с размерами $d \times h = 1,8 \times 1,8$ см, моделирующая

литический метастаз. Эта полость непосредственно перед измерением заполнялась костным цементом по той же процедуре, что и в первом эксперименте. Исследовалось нестационарное распределение температуры по объему губчатой кости тела позвонка.

В измерениях одна из термопар была размещена в центре цементного ядра (цилиндрической полости, заполненной цементом) на его оси, остальные 15 термопар располагались в кости на различных расстояниях от поверхности контакта цемента с костью. Эти термопары были размещены практически в одной плоскости на середине высоты позвонка (рис. 4).

Наиболее существенным параметром, влияющим на показания детектора, является его расстояние от поверхности цементного ядра. Расстояние детектора до поверхности разрыва термогидравлических свойств (т.е. до внешней границы позвонка или до

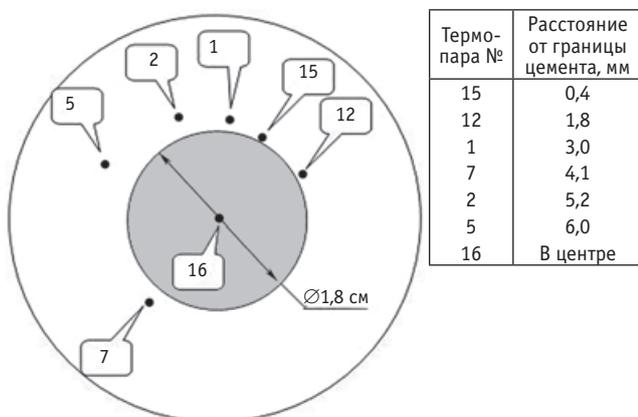


Рис. 5. Расположение термопар в позвонке

Таблица 2

Характеристики разогрева костной ткани

Расстояние от границы цемента, мм	Максимальная температура °С	Время (мин ('), с (")), в течение которого температура держится выше указанного значения температуры			
		50 °С	47,5 °С	45 °С	42,5 °С
Центр	118 ± 3				
Граница цемента	80 ± 3	6'	6'	7'	8'30"
0,4	58 ± 3	3'	4'	6'	7'30"
1,8	52 ± 1,1	1'30"	3'	4'30"	6'30"
2,5	50 ± 0,8	30"	2'30"	3'20"	6'
3,0	46 ± 0,3	—	—	2'30"	5'
3,5	45 ± 0,3	—	—	< 30"	4'
4,1	41,5 ± 0,2	—	—	—	—

какой-либо другой неоднородности) гораздо менее существенно.

Подготовленный к эксперименту позвонок с установленными в нем термопарами помещался в чашку Петри с изотоническим 10 %-ым раствором формалина. Предварительно нижняя замыкательная пластинка позвонка удалялась с целью обеспечения равномерной элевации жидкости, предотвращающей высыхание костной ткани тела позвонка. Препарат выдерживался в термостате не менее трех часов до установления равномерной температуры в губчатой кости. Указанные процедуры призваны:

- а) приблизить условия эксперимента к условиям при вертебропластике;
- б) обеспечить постоянство термогидравлических условий в течение эксперимента.

Процесс полимеризации фиксировался измерительными приборами и контролировался визуально на экране дисплея. При температуре окружающего воздуха 38 °С температура костной ткани устанавливалась на более низком уровне $32,6 \pm 0,1$ °С, что объясняется теплосъемом при испарении жидкости с поверхности тела позвонка.

На рис. 5 условно изображены выбранные детекторы, расстояние от которых до поверхности цемента монотонно возрастает, а на рис. 6 представлена томограмма позвонка.

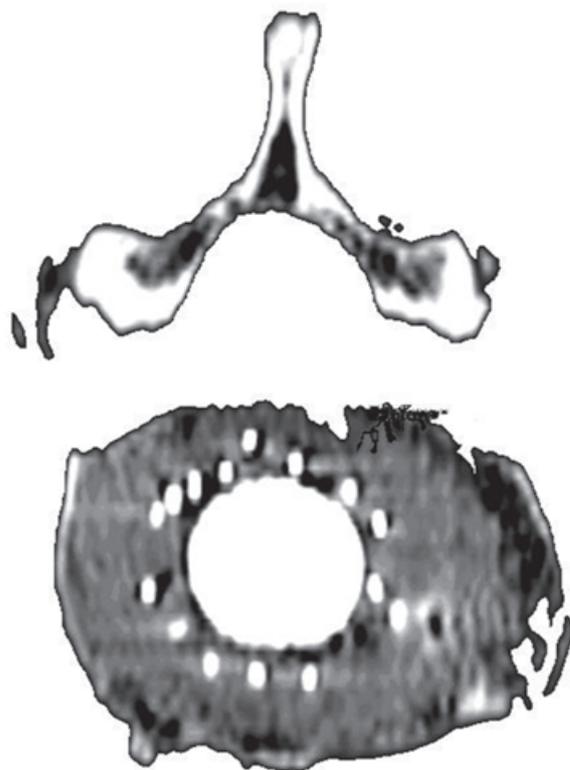


Рис. 6. Томограмма позвонка с установленными термопарами

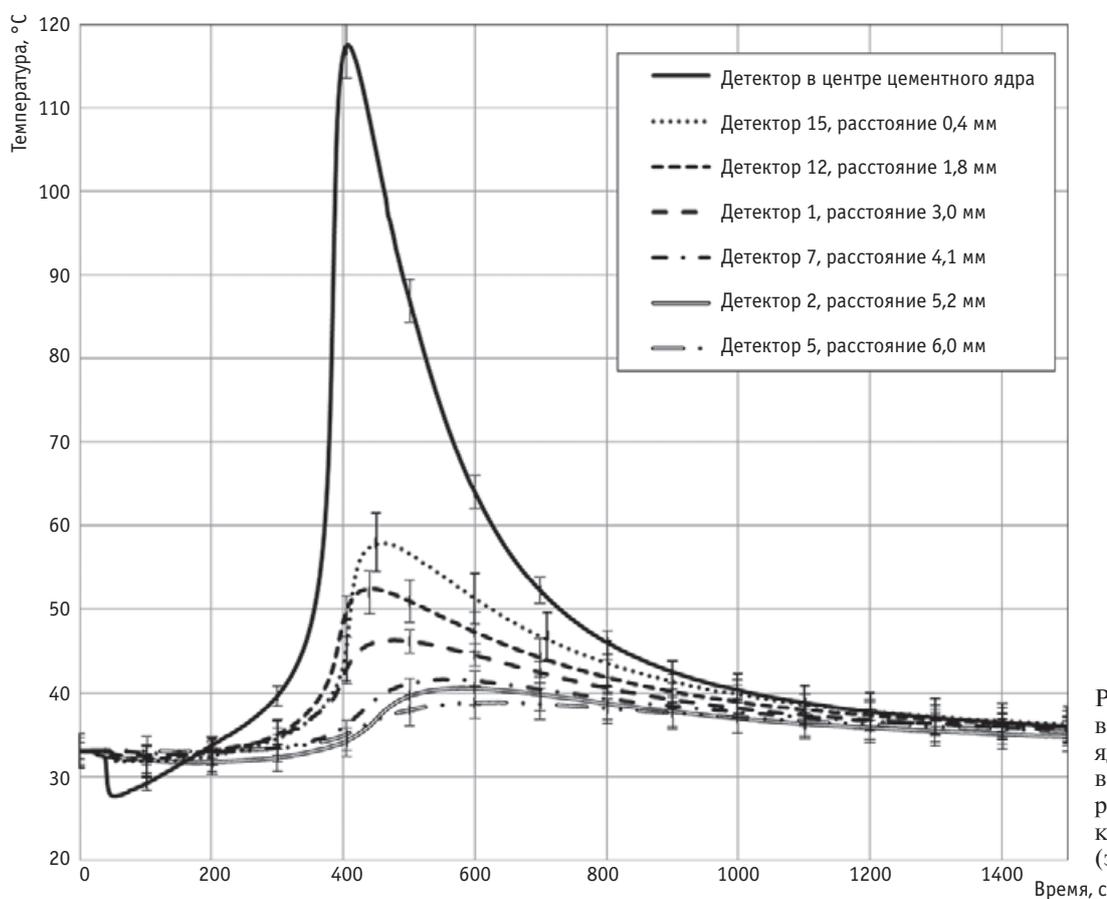


Рис. 7. Температура в центре цементного ядра и в костной ткани в зависимости от расстояния до границы костного цемента (эксперимент № 2)

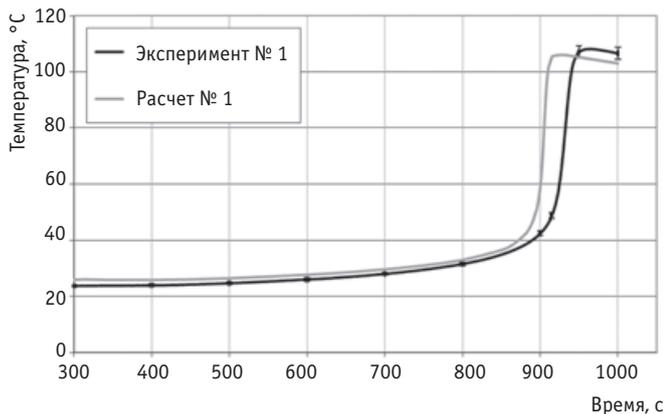


Рис. 8. Зависимость температуры от времени на внутренней стенке кюветы (эксперимент и расчет № 1)

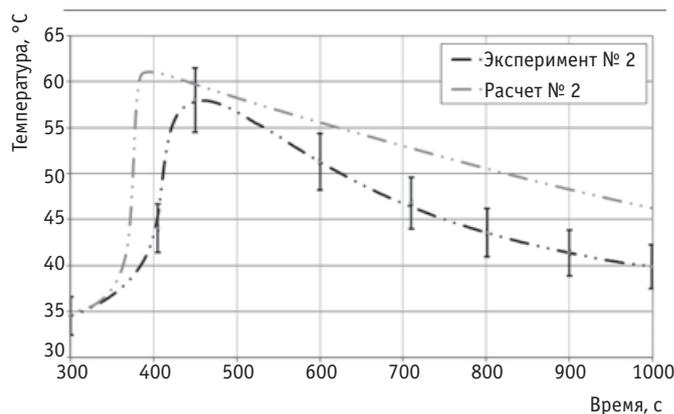


Рис. 9. Зависимость температуры от времени на внешней поверхности цементного ядра (эксперимент и расчет № 2)

На рис. 7 приведена зависимость температуры от времени в центре ядра цемента, а также в костной ткани на разном расстоянии от поверхности цемента для выбранных детекторов. В табл. 2 приведены характеристики разогрева губчатой костной ткани в эксперименте, а именно: максимальная температура в точке расположения детектора и экспозиция при температуре выше некоторого конкретного значения.

Как следует и из измерений, и из расчетов, эффект гипертермии является «близкодействующим» (влияние распространяется на расстояние $2 \div 4$ мм от поверхности цементного ядра), поэтому при полимеризации влияние на распределение температуры как конкретной геометрии позвонка и метастатической «полости», так и ее локализации в позвонке, будет относительно невелико — не более 10–20 %. Отсюда следует, что результаты измерений обладают вполне достаточной общностью и применимы для широкого диапазона геометрических характеристик, реализующихся при вертебропластике.

Расчеты

Расчеты двумерного нестационарного поля температуры в кюветах проводились с помощью программного комплекса «КАНАЛ» [37], предназначенного для расчетов нестационарных термогидравлических процессов в ядерных энергетических установках. При подготовке расчетных моделей алгоритмы кода были адаптированы к условиям генерации и переноса тепла в губчатой костной ткани [38].

Был выполнен расчет двумерного нестационарного распределения температуры в позвонке с цилиндрической полостью, заполненной цементом. На рис. 8, 9 представлены данные, иллюстрирующие высокую степень соответствия значений температур, полученных:

- в эксперименте № 1 для теплоизолированной кюветы объемом $4,6 \text{ см}^3$ (рис. 8);
- в расчетном моделировании эксперимента № 1 (рис. 8);
- в эксперименте № 2, моделирующем полость литического метастаза объемом $4,6 \text{ см}^3$, окруженного губчатой костной тканью при температуре $32,6 \pm 0,1 \text{ °C}$ (рис. 9);
- в расчетном моделировании эксперимента № 2 (рис. 9).

В табл. 3 приведены исходные данные, принятые для расчета распределения температуры в костной ткани.

Таблица 3

Входные данные для расчета двумерного нестационарного распределения температуры в позвонке с цилиндрической полостью

Диаметр и высота полости, заполненной костным цементом, мм	18; 18
Диаметр и высота позвонка, мм	36; 24
Плотность костной ткани, кг/м^3	1180
Теплоемкость костной ткани, $\text{Дж}/(\text{кг} \times \text{K})$	2270
Теплопроводность костной ткани, $\text{Вт}/(\text{м} \times \text{K})$	0.31
Начальная температура воды, цемента, кости, $^{\circ}\text{C}$	32,6; 27,5; 32,6

Обсуждение результатов

Полученные результаты позволили применить разработанный расчетный аппарат для прогнозирования разогрева костной ткани на поверхности раздела с цементом и на различном удалении от нее. Сопоставление результатов расчета с данными, полученными в серии экспериментов при заполнении костным цементом полости такого же объема

(рис. 10), демонстрирует высокую степень соответствия расчетных и экспериментальных данных. Это позволяет сделать вывод о возможности применения расчетного прогнозирования термического воздействия на окружающие клетки и ткани при введении в полость метастаза костного цемента известного объема.

Из рис. 7 и табл. 2 следует, что температурный некроз всех опухолевых клеток может возникнуть на расстоянии не более 0,4 мм от границы костного цемента, где температура выше 50 ± 3 °C сохраняется в течение 3 мин, достигая в максимуме 58 °C. На расстоянии от 0,4 до 1 мм происходит массовая гибель злокачественных клеток, однако их полное уничтожение не может быть достигнуто. На расстоянии от 1 до 2,5 мм обеспечиваются глубокие дистрофические изменения опухолевых клеток и значительное замедление их роста. На расстоянии 2,5 мм и более гибель опухолевых клеток, обусловленная тепловым воздействием, не прогнозируется, прогнозируется активация апоптоза. На основании многочисленных исследований температурной радиосенсибилизации опухолевых клеток (см., например, [39]) можно ожидать, что на расстоянии до 7 мм от границы костного цемента радиочувствительность опухолевых клеток увеличивается.

На основании полученных результатов построена диаграмма (рис. 11) температурных эффектов воздействия на опухолевые клетки внутри костной ткани позвонка, окруженного биологической тканью. Границы эффектов были определены на основании данных [29–31], которые связывают продолжительность воздействия и эффект от этого воздействия. Уровни температуры и экспозиции, необходимые для уничтожения опухолевых клеток, были приняты следующими:

- при 72 °C некроз возникает мгновенно;
- при 60 °C некроз возникает после 5 с воздействия;
- при 55 °C некроз возникает после 30 с воздействия;
- при 50 °C некроз возникает после 5 мин воздействия;
- при 47 °C некроз возникает после 10 мин воздействия.

На рис. 11 представлены все возможные эффекты от термического воздействия при достигнутых в эксперименте температурах. Эти эффекты проявляются в зависимости от объема костного цемента V и расстояния r от поверхности костного цемента. Может наблюдаться три эффекта: некроз, активация апоптоза с подавлением роста опухолевых клеток и стимуляция их роста.

В качестве температуры, при которой термическое воздействие не оказывает какого-либо эффекта, выбрана температура 40 °C при продолжительности

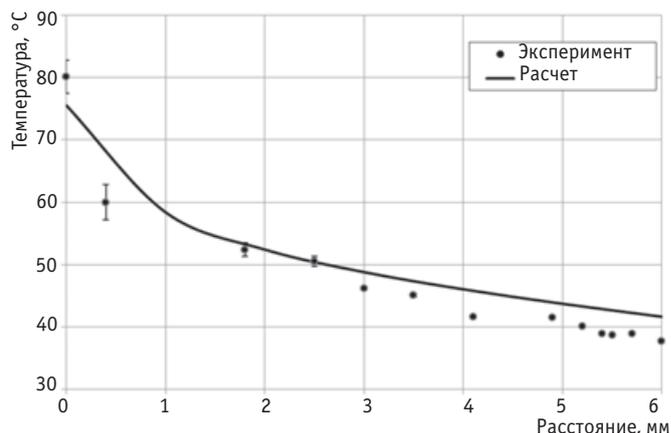


Рис. 10. Максимумы температур, достигаемые в ткани позвонка в зависимости от расстояния до границы костного цемента

воздействия не более 100 с. В диапазоне температуры

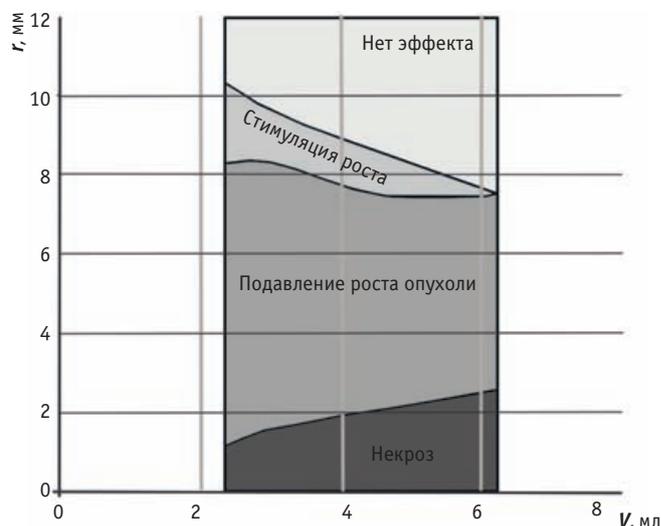


Рис. 11. Возможные эффекты в костной ткани в зависимости от объема цемента и расстояния до границы костной ткани и цемента

40–41,5 °C при любой продолжительности термического воздействия может наблюдаться стимуляция роста опухолевых клеток [29–32].

Некроз опухолевых клеток, даже при введении в полость литического или смешанного метастаза более 6 см³ костного цемента, не достигает границы инфильтративного роста опухоли. Области стимуляции апоптоза, подавления опухолевого роста и радиосенсибилизации опухолевых клеток существенно больше. Стимуляция опухолевого роста (область температур 40–41,5 °C) возникает в случаях введения малого объема костного цемента, когда зона подавления злокачественного роста не распространяется до замыкательной пластинки тела позвонка, либо когда имеет место мягкотканый компонент метастатиче-

ского роста. При достаточном объеме костного цемента, введенного в литическую полость метастаза, температурная радиосенсибилизация опухолевых клеток достигается практически во всем объеме тела позвонка.

Выводы

1. Проведены экспериментальные исследования нестационарных температурных полей в процессе стабилизирующей вертебропластики при полимеризации костного цемента в позвонке.
2. Разработана экспериментальная модель локальной гипертермии в очаге опухолевого роста внутри губчатой ткани тела позвонка.
3. Разработан и апробирован расчетный аппарат, позволяющий с достаточной для практического применения точностью прогнозировать разогрев костной ткани на разном удалении от границы костного цемента.
4. Показано, что при введении в полость литического метастаза высокотемпературного костного цемента на границе между его поверхностью и костной тканью достигается температура более 70 °С.
5. Результаты могут быть использованы при дозиметрическом планировании дистанционной лучевой либо интервенционной радионуклидной терапии, выполняемых после операции ЧКВП метастатических поражений позвоночника.

Благодарности

Авторы благодарят заведующего кафедрой металлофизики Института атомной энергии НИЯУ МИФИ (Обнинск), доктора физико-математических наук, профессора Степанова В.А. за плодотворное обсуждение и неоценимую помощь при выполнении настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galibert P., Deramond H., Rosat P., Le Gars D. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. // Neuro chirurgie, 1987, **33**, P. 166–168.
2. Deramond H., Depriester C., Galibert P., Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethyl methacrylate. Technique, indications, and results. // Radiol. Clin. North Amer., 1998, **36**, P. 533–546.
3. Kaemmerlen P., Thiesse P., Jonas P. et al. Percutaneous injection of orthopaedic cement in metastatic vertebral lesions. // N. Engl. J. Med., 1989, **321**, No. 2, P. 121–132.
4. Aliev M., Dolgushin B., Teplyakov V., Valiev A. Transcutaneous Vertebroplasty in combined treatment of patients with tumoral lesions of the spine. // EMSOS, 2003, abs A-044, P. 72.
5. Aliev M., Teplyakov V., Karpenko V., Valiev A. Vertebroplasty as a choice of treatment of painful syndrome in patients with tumoral lesions of the spine. // EMSOS, 2004, abs 28, P. 5.
6. Cortet B., Cotton B., Boutry N. et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. // Rev. Rheum. Engl. Ed., 1997, **64**, No. 3, P. 177–183.
7. Валиев М.А., Мусаев Э.Р., Тепляков В.В. и соавт. Чрескожная вертебропластика в онкологии. Под ред. М.Д. Алиева, Б.И. Долгушина. — М.: ИНФРА-М, 2010, 71 с.
8. Алиев М.Д., Соколовский В.А. Высокотехнологичное лечение в онкоортопедии. — М., 2008, 24 с.
9. Пташников Д.А., Усиков В.Д., Корытова Л.И. и соавт. Pathological fractures of spine caused by tumor: diagnostics and treatment tactic. // In: "First International Scientific Distance Congress on Spine and Spinal Cord Surgery "InterSpine — 2004", Saint-Petersburg, Russia, September, 2004, P. 36–38.
10. Кустов А.В., Жаринов Г.М., Рудь С.Д. и соавт. Изучение эффективности пункционной вертебропластики и лучевой терапии в лечении агрессивных гемангиом позвоночника. // Мед. акад. журнал, 2008, № 4, С. 101–114.
11. Джинджихадзе Р.С., Лазарев В.А., Горожанин А.В. и соавт. Перкутанная вертебропластика. // Нейрохирургия, 2005, № 1, С. 36–41.
12. Diamond T.H., Champion B., Clark W.A. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. // Amer. J. Med., 2003, **114**, No. 4, P. 257–265.
13. Perez-Higueras A., Alvarez L., Rossi R.E. et al. Percutaneous vertebroplasty: long-term clinical and radiological outcome. // Neuroradiology, 2002, **44**, No. 11, P. 950–954.
14. Martin J.B., Wetzel S.G., Seium Y. et al. Percutaneous vertebroplasty in metastatic disease: transpedicular access and treatment of lysed pedicles—initial experience. // Radiology, 2003, **229**, No. 2, P. 593–597.
15. Stricker K., Orlor R., Yen K. et al. Severe hypercapnia due to pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during vertebroplasty. // Anesth. Analg., 2004, **98**, No. 4, P. 1184–1186.
16. Choe Du H., Marom E.M., Ahrar K. et al. Pulmonary embolism of polymethyl methacrylate during percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty. // AJR Amer. J. Roentgenol., 2004, **183**, No. 4, P. 1097–1102.
17. Yoo K.Y., Jeong S.W., Yoon W., Lee J. Acute respiratory distress syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with

- polymethyl methacrylate. // *Spine*, 2004, 29, No. 14, P. 294–297.
18. *Nussbaum D.A., Gailloud P., Murphy K.* A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the Food and Drug Administration medical device related web site. // *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2004, 15, No. 11, P. 1185–1192.
 19. *Cortet B., Cotton B., Boutry N. et al.* Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. // *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1997, 64, No. 3, P. 177–183.
 20. *Мануковский В.А.* Вертебропластика в лечении патологии позвоночника (клинико-экспериментальное исследование). — СПб.: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 2009, 45 с.
 21. *Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al.* Surgical strategy for spinal metastases. // *Spine*, 2001, 26, No. 3, P. 298–330.
 22. *Kaneko T. S., Sehgal V., Skinner H.B. et al.* Radioactive bone cement for the treatment of spinal metastases: a dosimetric analysis of simulated clinical scenarios. // *Phys. Med. Biol.*, 2012, 57, P. 4387–4401.
 23. *San Millan R.D., Burkhardt K., Jean B. et al.* Pathology findings with acrylic implants. // *Bone*, 1999, 25, No. 2, P. 85–90.
 24. *Wetzel S.G., Martin J.B., Somon T. et al.* Painful osteolytic metastasis of the atlas: treatment with percutaneous vertebroplasty. // *Spine*, 2002, 27, No. 22, P. 493–495.
 25. *Deramond H., Wright N.T., Belkoff S.M.* Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. // *Bone*, 1999, 25, No. 2, P. 17–21.
 26. *Belkoff S.M., Molloy S.* Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. // *Spine*, 2003, 28, No. 14, P. 1555–1559.
 27. *Verlaan J.J., Oner F.C., Verbout A.J. et al.* Temperature elevation after vertebroplasty with polymethylmethacrylate in the goat spine. // *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.*, 2003, 67, No. 1, P. 581–585.
 28. *Anselmetti G., Manca A., Kanika Kh. et al.* Temperature measurement during polymerization of bone cement in percutaneous vertebroplasty: An *in vivo* study in humans. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2009, 32, P. 491–498.
 29. *Фрадкин С.З.* Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития. // *Мед. новости*, 2004, № 3, С. 3–8.
 30. *Li C., Chien S., Branemark P.I.* Heat shock-induced necrosis and apoptosis in osteoblasts. // *J. Orthop. Res.*, 1999, 17, No. 6, P. 891–899.
 31. *Eriksson R.A., Albrektsson T., Magnusson B.* Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 1984, 18, No. 3, P. 261–268.
 32. *Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. и соавт.* Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1980, 256 с.
 33. *Li S., Kotha S., Huang C.H. et al.* Finite element thermal analysis of bone cement for joint replacements. // *J. Biomech. Eng.*, 2003, 125, No. 3, P. 315–322.
 34. *Po-Liang Lai, Ching-Lung Tai, Lih-Huei Chen et al.* Cement leakage causes potential thermal injury in vertebroplasty. 2011. <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/116>.
 35. Модуль АЦП/ЦАП ZET 210. http://www.zetlab.ru/catalog/ACP/ZET_210/
 36. CementoFixx-R Hauptmerkmale Opti Med. Global Care. Instructions for use surgical cement for vertebroplasty sterile, radiopaque. 2004. 120 pp. http://www.opti-med.de/uploads/tx_vaproducts/CementoFixx-R-M-L_03-2013.pdf.
 37. Канал. Теплогидравлический код. Описание численной схемы кода КАНАЛ. Отчет о НИР. Том 7. — Обнинск: ЭНИМЦ МС, 2008, 95 с.
 38. *Вознесенский Н.К., Богданов Н.В., Дорохович С.Л. и соавт.* Моделирование гипертермии при стабилизации вертебропластике. // *Ядерная энергетика*, 2013, № 1, С. 37–48.
 39. *Overgaard J.* The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, 16, P. 535–549.

Поступила: 01.10.2014

Принята к публикации: 27.05.2015

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА:
ОТ «РАДИКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ» ЛЕЧЕНИЯ
ДО СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina

**Radiation Therapy of Hodgkin's Lymphoma:
From "Radical Program" of Treatment to Modern Technologies**

РЕФЕРАТ

Первые значительные успехи в лечении больных лимфомой Ходжкина были получены благодаря использованию лучевой терапии. Появившаяся впоследствии многокомпонентная лекарственная терапия также показала существенные результаты. Наиболее эффективное лечение обеспечила комбинация этих двух методов. Лучевая терапия претерпевала изменения вследствие технических новаций и менявшихся представлений об оптимальных объемах и дозах облучения. В обзоре представлены данные литературы, отражающие историю применения лучевой терапии больных лимфомы Ходжкина в качестве как самостоятельного метода, так и в комбинации с лекарственной терапией.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиолучевая терапия

ABSTRACT

First significant achievements in treatment of Hodgkin's lymphoma patients were obtained due to radiation therapy. Compound chemotherapy introduced later also yielded considerable results. Combined modality of these two methods produced the most effective treatment. Radiation therapy gradually underwent changes as a result of technical innovations and improving concept of optimal treatment volumes and doses. The review presents literature data on the history of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma patients used alone, and in combination with chemotherapy.

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

Лимфома Ходжкина (ЛХ) стала одной из первых опухолей, излечение которой оказалось возможным, а лучшие результаты получены у больных с ранними стадиями процесса.

Являясь опухолью лимфоидной ткани, ЛХ характеризуется многообразием морфологических и биологических особенностей, клинических проявлений, различным ответом на лечение.

За прошедшие 50 лет достигнуты значительные успехи в изучении и лечении ЛХ. Разработана морфологическая классификация этой опухоли [1]. Определены основные пути ее распространения [2]. С целью более эффективного выявления распространения опухолевого процесса ниже диафрагмы в 1960-х гг. в Стэнфордском университете была внедрена диагностическая лапаротомия со спленэктомией [3], рутинное применение которой было прекращено только в связи с появлением в 1980-х гг. компьютерной томографии. Данные о зависимости результатов лечения от распространенности процесса легли в основу классификации ЛХ. В 1971 г. в Ann-Arbor (США) на международной конференции по стадированию ЛХ определено прогностическое значение стадий заболевания, морфологических вариантов, контактно-

го или диссеминированного распространения ЛХ на органы, утвержден комплекс необходимых для стадирования процесса диагностических мероприятий [4]. В 1989 г. на конференции в Cotswold введено понятие о массивном опухолевом очаге, имеющее существенное прогностическое значение, III стадия процесса подразделена на два варианта в зависимости от того, какой отдел брюшной полости охватывает опухоль [5]. Комплекс диагностических методов был дополнен сцинтиграфией с ^{67}Ga -цитратом, а впоследствии и позитронно-эмиссионной томографией, позволявшими более точно определять первичную локализацию опухоли и контролировать эффективность лечения.

В последнее время активно применяется комбинация позитрон-эмиссионной томографии и рентгеновской компьютерной томографии [6].

В морфологической классификации ЛХ введено понятие «классическая лимфома Ходжкина», объединяющая четыре варианта, и выделено «нодулярное лимфоидное преобладание». Определен иммунофенотип ЛХ.

Были идентифицированы дополнительные факторы, имеющие прогностическое значение, которые

стали учитываться при выборе той или иной программы лечения.

Это позволило уже в 1990-е гг. разделять больных ЛХ I, II ст. на прогностические группы и выбирать программы лечения в зависимости от факторов прогноза. Разделение больных на прогностические группы было предложено одновременно Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHLG-German Hodgkin's Lymphoma Group) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer), при этом выбор программ лечения был поставлен в прямую зависимость от объема опухолевой массы.

Первым методом, способным эффективно воздействовать на ЛХ, явилась лучевая терапия (ЛТ), техническое совершенствование которой позволило достигнуть к началу 1960-х гг. значительных результатов. ЛТ больных ЛХ того времени основывалась на представлении о необходимости интенсивного облучения как зон клинического поражения лимфатических узлов, так и смежных зон вероятной субклинической опухоли. При этом исследователи не имели единого взгляда на объем — тотальный или субтотальный — облучения лимфатических зон.

Консенсус существовал относительно величины суммарной очаговой дозы (СОД) облучения, которая должна была составлять 40–44 Гр. Такой выбор был обусловлен обеспечением минимального уровня (4,4 %) истинных рецидивов при такой дозе, а повышение СОД сверх 40–44 Гр не способствовало дальнейшему снижению частоты истинных рецидивов [7].

Первые существенные результаты ЛТ больных ЛХ были получены в Стэнфордском университете (США). При субтотальной ЛТ больных ЛХ с I–II стадиями без массивного поражения средостения, общая выживаемость, претерпев снижение в течение первых 4 лет после лечения до 82 %, оставалась на этом же уровне до окончания 9-летнего наблюдения [7]. По данным Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) в Обнинске, в результате лучевой терапии по «радикальной программе», разработанной Г.Д. Байсоголовым и З.И. Хмелевской [8], 25-летняя выживаемость пациентов ЛХ с I–II стадиями, в том числе с массивным поражением средостения, составила в группе пациентов без общих симптомов: общая — 66,8 %, зависящая от заболевания — 80,3 %, без рецидива и прогрессии — 61,4 %. Наилучшие результаты получены у женщин с I–II стадиями ЛХ, гистологическим вариантом «узловый склероз»: 86,5, 93,7 и 82,2 % соответственно [9].

Вместе с тем, первые сведения об отдаленных последствиях лучевого лечения побуждали иссле-

дователей к поиску возможности уменьшения терапевтической нагрузки. Единственное исследование HD4, касавшееся существенной модификации доз самостоятельной ЛТ, провела Германская группа по изучению ЛХ (GHLG). Основной задачей этой работы было изучение возможности уменьшения СОД облучения лимфатических областей, смежных с пораженными (с отсутствием клинического поражения), без снижения эффективности лечения. Пациенты с ранними стадиями ЛХ без факторов риска (массивное медиастинальное поражение, экстранодальное поражение, вовлечение в процесс более трех лимфатических областей, СОЭ более 50 мм/ч) были рандомизированы в течение 1988–1994 г. на две версии субтотальной ЛТ: у пациентов одной из них СОД во всех лимфатических областях субтотального облучения составляла 40 Гр, в другой СОД 40 Гр подведена только к зонам поражения, а к смежным областям — 30 Гр. Результат показал отсутствие статистически значимого различия безрецидивной и общей выживаемости между этими версиями, и после проведения эффективной спасательной терапии 7-летняя общая выживаемость в обеих версиях составила 93 % [10].

Вторым методом, существенно повлиявшим на эффективность лечения больных ЛХ, стала многокомпонентная химиотерапия (ХТ) МОРР (мустарген, винкристин, натулан, преднизолон), разработанная в 1961 г. в Стэнфордском университете (в СССР применялась схема ХТ СОРР, в которой мустарген заменен циклофосфаном). В 1975 г. было показано ее преимущество перед монохимиотерапией мустаргеном [11], а в 2013 г. De Vita, один из создателей этой схемы, сделал устное сообщение о результатах долгосрочного наблюдения за 188 пациентами, достигшими ремиссии в результате лечения ХТ по схеме МОРР: 40-летняя безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов составила 60 % [12].

Несколько позже начала применения в клинической практике ХТ по схеме МОРР Миланская группа изучения ЛХ, возглавляемая Bonadonna, разработала другую схему ХТ — АВВД (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), эффективность которой у определенной категории больных не уступала МОРР, обладая при этом меньшей острой токсичностью [13]. С течением времени были получены данные относительно отдаленной токсичности, свидетельствовавшие о том, что у пациентов, получивших АВВД, заболеваемость вторичными злокачественными опухолями, прежде всего острым миелобластным лейкозом, была меньше, чем среди получивших МОРР [14]. Кроме того, утрата фертильности при применении ХТ по схеме АВВД происходит гораздо реже, чем при МОРР.

Учитывая, что при распространенном опухолевом процессе ХТ по схеме ABVD способна привести к излечению не более 70–75 % пациентов, были разработаны клинические критерии, позволяющие прогнозировать тех пациентов, для которых схема ABVD не является адекватной [15]. Предполагается, что точность такого прогнозирования может быть повышена, при этом надежда возлагается на новые сведения о генетическом профиле клеточного микроокружения опухолевых клеток и других биологических особенностях опухоли. Учитывая эти обстоятельства, схема ABVD заняла базовое место в лечении больных ЛХ, процесс у которых ограничен ранними стадиями, а ХТ по схеме МОРР была оставлена только для больных ЛХ с неблагоприятными прогностическими признаками.

Вместе с тем, в связи со значительным лейкомогненным эффектом комбинации цитостатиков в схеме МОРР, а также из-за существенного подавления фертильности исследователи пытались создать столь же эффективную, но обладающую меньшей токсичностью схему. В качестве альтернативы схеме МОРР при лечении больных ЛХ с распространенным процессом Германской группой по изучению ЛХ была разработана схема ВЕАСОРР, включающая блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, винкристин, натулан и преднизолон [16]. С этой же целью почти одновременно с внедрением схемы ВЕАСОРР Стэнфордской группой была предложена схема Stanford V (доксорубин, винкристин, мехлоретамин, винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) [17]. Более широкое распространение в мире получила схема ВЕАСОРР, обладающая наибольшей эффективностью по сравнению с представленными в литературе результатами применения других схем ХТ для пациентов ЛХ с распространенным опухолевым процессом. В то же время свойственная ХТ ВЕАСОРР токсичность нередко ограничивает применение этой схемы [18].

Обобщая литературные данные результатов химиолучевой терапии больных ЛХ I–II стадий, отличавшейся объемом облучения, количеством циклов ХТ, очередностью лучевой и лекарственной терапии, можно отметить, что применение дополнительно к лучевому лечению ХТ позволило получить 5-летнюю выживаемость, зависящую от заболевания, 87–97 %, безрецидивную — 85–93 %. Дальнейшие исследования оптимизации программ лечения больных ЛХ I–II ст. велись в направлениях изменения терапевтической тактики в зависимости от прогностических факторов. Проведение ХТ дополнительно к облучению улучшило результаты лечения больных с большой медиастинальной массой, поражением лимфатических узлов корней легких, общими симптомами

и другими неблагоприятными прогностическими признаками [19]. Однако показания к назначению той или иной программы лечения были недостаточно четкими, а одноцентровые исследования проводились в пределах существенно ограниченных контингентов пациентов.

К началу 1990-х гг. стали появляться работы, авторы которых могли сравнить отдаленные результаты многокомпонентной ХТ и самостоятельной ЛТ больных ЛХ. В работе Longo D.L. et al. 106 пациентов со стадиями I–II, IIIA получили в соответствии с рандомизацией либо лучевое лечение, либо ХТ по схеме МОРР. Результаты ХТ существенно превосходили результаты лучевого лечения: 10-летняя выживаемость больных после МОРР-терапии составила 92 %, после лучевой — 76 % [20].

Со времени начала применения многокомпонентной ХТ в 1970-х гг. выживаемость пациентов с ЛХ I–IIIA ст. достигла, по данным Стэнфордского университета, 80–90 % [12]. В МРНЦ были получены следующие 20-летние результаты химиолучевой терапии больных ЛХ с I–II стадиями (809 чел.): общая, зависящая от заболевания, без признаков возврата болезни выживаемость пациентов без симптомов интоксикации составила 82,5, 89,7 и 82,2 %; с симптомами интоксикации — 78,9, 80,6 и 79,8 % соответственно [9, 21]. Близкие к этим результаты получены после многолетнего наблюдения исследователями из лондонского госпиталя Св. Варфоломея [22]. В МРНЦ была показана также возможность уменьшения объема облучения при химиолучевом лечении больных ЛХ I–II стадиями, сократив его до облучения очагов поражения [23].

По мере улучшения непосредственных результатов лечения ЛХ возрастала роль проблемы отдаленных его последствий, существенно влияющих на качество жизни больных и общую выживаемость пациентов. Представлялось, что уровень таких отдаленных последствий ЛТ, как кардиоваскулярные болезни и вторичные опухоли, может быть снижен либо заменой ЛТ системной ХТ [24], либо путем комбинирования ЛТ с ХТ. Предполагалось, что сочетание ХТ и ЛТ позволит уменьшить как объем облучаемых нормальных тканей, так и суммарную дозу облучения без утраты эффективности лечения ЛХ [25].

Исследования возможности уменьшения лучевой нагрузки начались практически сразу же с внедрением многокомпонентной ХТ. В МРНЦ в 1970-е гг. проведено сравнение эффективности химиолучевой терапии больных ЛХ с III–IV стадиями, лучевой компонент в одной группе которых представлял собой облучение всех очагов поражения в СОД 40 Гр, в другой — облучение очагов при полной регрессии опухоли в СОД 20 Гр, неполной — 40 Гр [26]. Исследование

показало, что уменьшение СОД не привело к повышению частоты локальных рецидивов.

Почти в это же время, с 1976 по 1981 г., Zittoun R. et al. проводили другое исследование, в котором приняли участие 335 больных ЛХ. За 3–6 циклами ХТ по схеме МОРР следовало рандомизированное назначение мантиевидного субтотального облучения, либо облучения только исходных очагов поражения. Безрецидивная и общая 3-летняя выживаемости оказались в обоих вариантах практически равными [27].

Исходя из того, что большинство отдаленных последствий лучевой терапии связано с облучением средостения, П.В. Даценко было предложено поэтапное, в процессе лечения, зональное сокращение размеров полей облучения [28].

Вместе с тем, применяемая в различных центрах на протяжении последних 40 лет СОД облучения, в том числе при химиолучевом лечении, продолжала оставаться, как правило, в пределах 36–40 Гр.

В МРНЦ уменьшенные СОД при химиолучевой терапии больных ЛХ стали применять с 1998 г. У больных ЛХ ранних стадий после проведения ХТ первой линии облучению подвергали очаги поражения лимфатических областей в СОД 24–30 Гр (у некоторых пациентов смежные области облучали в СОД 20 Гр). Предварительная оценка результатов показала, что выживаемость безрецидивная, зависящая от заболевания, общая не уступает результатам химио-лучевого лечения с применением СОД 40 Гр [9, 29, 30].

В 2010 г. в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и в 2013 г. в первых российских клинических рекомендациях по лечению лимфом СОД, подводимая к очагам поражения лимфатических областей при химиолучевом лечении ЛХ, указана уже как 30 Гр [31, 32].

В последнее время проводятся исследования возможности ограничить лечение при локализованных стадиях ЛХ только ХТ по схеме АВВД. Канадская группа ESOG оценила 12-летние результаты лечения 405 больных ЛХ со стадиями IA, IIA, без массивных образований, рандомизированных на две версии лечения. Пациенты первой группы получили только ХТ по схеме АВВД (4–6 циклов), второй — либо самостоятельную субтотальную ЛТ, либо предваренную двумя циклами ХТ АВВД. В первой группе пациентов безрецидивная выживаемость оказалась меньше (87 и 92 %), однако общая — больше, чем во второй группе (94 и 87 %). Худшая общая выживаемость в группе с ЛТ обусловлена двукратным преобладанием в ней вторичных опухолей по сравнению с группой без ЛТ (10 и 4 случая соответственно) [33].

Можно предполагать, что, если бы авторы сравнили эффективность ХТ не с лучевой, а с химиолуче-

вой терапией, в составе которой объем и суммарная очаговая доза облучения меньше, чем при самостоятельной ЛТ, то в группе больных, получивших химиолучевое лечение, оказалась бы лучше не только безрецидивная выживаемость, но и, в более отдаленной перспективе, общая выживаемость, за счет снижения частоты метастатических опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний.

Это предположение было доказано в более поздних работах, в которых также оценивалась возможность существенного сокращения объема ЛТ. Было показано, что, действительно, комбинация ХТ и ЛТ дает лучшие результаты лечения, чем только субтотальная ЛТ, как в отношении противоопухолевого эффекта, так и токсичности. Более того, сочетание ЛТ и ХТ позволяет ограничить объем лучевой терапии облучением только очагов поражения [34, 35]. Следствием такой эволюции лечения явилось уменьшение частоты отдаленных его осложнений, как следует из Кохрейнского ревью 2005 г., в котором частота вторичных опухолей после лечения больных ЛХ с ранними стадиями была связана с методами лечения [36].

Дальнейшие шаги в сторону уменьшения объема терапии были предприняты в конце 1990-х гг. Германской группой по изучению ЛХ, организовавшей два ключевых исследования — HD10 и HD11. В этих работах ЛТ охватывала только клинически вовлеченные области, а в комбинации с ХТ по различным схемам применялись уменьшенные СОД облучения. Стратегия лечения базировалась на тщательном отборе пациентов в соответствии с прогностическими факторами. В исследовании HD10 пациенты со стадиями ЛХ I–II без факторов риска (массивное поражение средостения, более 3 областей поражения лимфатических узлов, превышение СОЭ 50 мм/ч у больных без симптомов интоксикации и 30 мм/ч — с симптомами) были рандомизированы на 4 группы: ХТ по схеме АВВД в количестве 2 или 4 циклов и облучение пораженных областей в СОД 30 или 20 Гр. Анализ результатов исследования показал, что различие между 2 или 4 циклами ХТ отсутствовало в отношении как свободной от неудач лечения, так и общей выживаемости. На 6-й год после лечения эти показатели составили 93 и 95 % соответственно для больных, получивших 4 цикла, и 91,1, 93,2 % — 2 цикла ХТ. При сравнении эффективности СОД 20 Гр и 30 Гр также не оказалось различий относительно свободной от неудач лечения и общей выживаемости.

Таким образом, исследование HD10 показало, что программа лечения, состоящая из комбинации 2 циклов ХТ и облучения только очагов поражения в СОД 20 Гр, не уступает совокупности 4 циклов ХТ и облучения очагов поражения в СОД 30 Гр, обладая

при этом меньшей острой и, вероятно, отдаленной токсичностью [37]. Эта программа может служить в настоящее время в качестве стандарта терапии больных ЛХ с отсутствием неблагоприятных признаков. Более того, в исследовании HD11, касавшегося пациентов ЛХ также с ранними стадиями, но с наличием неблагоприятных прогностических признаков, было установлено, что консолидирующая ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр после 4 циклов ХТ по схеме ВЕАСОРР-21 не уступала по эффективности аналогичной программе лечения, но с подведением СОД 30 Гр. Однако такая же программа, но с применением ХТ АВВД, демонстрировала более низкий уровень выживаемости без прогрессирования заболевания [38].

Несомненно, тактика уменьшения терапевтической нагрузки влечет за собой необходимость более точной стратификации пациентов в соответствии с группами риска. Вследствие этого следующим логическим шагом является более точный отбор пациентов с высоким риском рецидива ЛХ, которым необходима консолидирующая ЛТ.

Существенное повышение эффективности такой стратификации больных ЛХ стало возможным в связи с относительно недавним внедрением в клинику позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)

Возможность выявления с помощью ПЭТ ранней (в процессе ХТ) полной ремиссии была продемонстрирована у больных ЛХ с распространенными стадиями процесса [39, 40], после чего ПЭТ была применена и у пациентов ЛХ с ранними стадиями для стратификации по степени ответа опухоли на ХТ. В связи с появлением в клинике ПЭТ встали такие вопросы, как возможность модулирования терапии, сравнения только медикаментозного лечения со стратегией химиолучевого лечения, при котором уменьшено не только количество циклов ХТ, но и объем (облучение только опухолевых очагов) и СОД облучения. Предполагается, что консолидирующая ЛТ только очагов поражения с подведением уменьшенных доз может быть проведена у пациентов, достигших полной ремиссии, доказанной ПЭТ.

В соответствии с этими принципами в течение последних лет были начаты три наиболее крупных следования: H10 (EORTC/GELA/FIL), GHSG HD16 и UK NCRI RAPID. Во всех этих исследованиях результаты ПЭТ оцениваются группой независимых специалистов. В исследовании H10 проводится сравнение эффективности сочетания ХТ АВВД и ЛТ с экспериментальной версией, в которой выбор лечения зависит от результата ПЭТ, проводимого после 2 циклов ХТ. Исследование H10 примечательно тем, что в нем применена новая концепция облучения вовлеченных лимфатических узлов, которая позволяет

осуществить дополнительное сокращение объема облучаемых нормальных тканей [41]. Пациенты с благоприятным прогнозом в соответствии с критериями EORTC рандомизируются на группы, для которых лечение состоит из 3 циклов ХТ АВВД с консолидирующей ЛТ вовлеченных лимфатических узлов в СОД 30 Гр, и 4 циклов только ХТ АВВД в случае негативной ПЭТ после первых 2 циклов. Набор пациентов в это исследование прекращен досрочно, а окончательные результаты будут получены к 2017 г. После предварительной оценки результатов экспертный комитет рекомендовал прекратить лечение только ХТ вследствие большой частоты рецидивов [42]. Это решение было тщательно аргументировано погрешностями статистического дизайна исследования. Общая выживаемость, с учетом спасательной ХТ, ожидается одинаковой в обеих версиях.

Исследование GHSG HD16 имеет более «современный» относительно доз облучения дизайн. В нем сравнивается группа пациентов с благоприятным прогнозом (в соответствии с критериями GHSG) при стандартной терапии, состоящей из комбинации 2 циклов АВВД и ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр, с другой версией, в которой ХТ АВВД ограничивается 2 циклами в случае негативного результата ПЭТ; при позитивной ПЭТ следует ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр [43].

В идущем параллельно исследованию GHSG HD17 изучается чисто лучевой аспект — эквивалентность облучения вовлеченных областей и вовлеченных лимфатических узлов. В исследовании UK NCRI RAPID пациенты, имеющие низкий уровень риска, ПЭТ-негативные после 3 циклов АВВД, были рандомизированы либо на последующую ЛТ вовлеченных исходно областей в СОД 30 Гр, либо на наблюдение. ПЭТ-позитивным после 3 циклов АВВД пациентам проводился 4-й цикл АВВД и ЛТ исходно вовлеченных областей в СОД 30 Гр. Предварительные результаты были представлены на Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в Кельне (Германия) в 2013 г. Они свидетельствовали о том, что результаты лечения ПЭТ-негативных пациентов, получивших 3 цикла АВВД без лучевой консолидации, несколько уступали результатам химиолучевой терапии (3-летняя безрецидивная выживаемость составила 90,8 и 94,5 % соответственно). Для исчерпывающего статистического анализа необходимо продолжать набор пациентов. Выживаемость для ПЭТ-позитивных после ХТ пациентов составила 86,2 %. Противорецидивная терапия (высокодозовая не во всех случаях) уравнила общую выживаемость во всех группах пациентов [44].

Как бы то ни было, руководствоваться в настоящее время результатами «ранней» ПЭТ вне клиниче-

ских исследований нецелесообразно по двум основным причинам:

а) в связи с противоречивыми данными ретроспективных исследований прогностическая роль ПЭТ все еще остается неясной [45];

б) для применения ПЭТ в клинической практике необходим экспертный контроль точности интерпретации ее результатов [46].

С течением времени изменились и подходы к консолидирующему компоненту химиолучевого лечения больных ЛХ, т.е. ЛТ. Переход от «субтотальной» лучевой терапии (Subtotal Nodal Irradiation, STNI) к облучению только вовлеченных областей не представлял технических сложностей, т.к. второй вариант является сокращенной копией первого, а размеры полей облучения при обоих этих вариантах основаны на анатомических ориентирах, полученных с помощью планарной рентгенографии [47].

В это же время основой для формирования границ облучения при лучевом планировании стали КТ-или ПЭТ/КТ-изображения, полученные до ХТ, что соответствует облучению вовлеченных мест. После разработки программного обеспечения, позволяющего реконструировать данные компьютерной томографии в трехмерное изображение, появилась возможность более точного формирования полей по сравнению с теми, которые позволяло двумерное планирование. Эта концепция, получившая название «лучевая терапия вовлеченных мест» (Involved Sites Radiation Therapy, ISRT), изложена в руководстве по радиотерапии ЛХ, опубликованном Международной группой по лучевой терапии лимфом (ILROG). Руководство разработано на основе концепции ЛТ вовлеченных лимфатических областей, сформулированной в исследовании H10 [41]. Как при методике облучения вовлеченных мест, так и при облучении вовлеченных лимфатических узлов объем клинической мишени существенно меньше, чем при методике облучения вовлеченных областей. В настоящее время подход «лучевая терапия вовлеченных мест» применяется вне общеклинической практики, только с целью клинических исследований. Качественные ретроспективные клинические данные показывают, что эта концепция не уступает в отношении противоопухолевого эффекта подходу «облучение вовлеченных полей» (Involved Field Radiotherapy, IFRT) [48]. Еще меньший объем нормальных тканей подвергается облучению при использовании методики облучения вовлеченных лимфатических узлов (Involved Nodes Radio Therapy, INRT) [49].

Кроме концепций, направленных на существенное уменьшение объема облучаемых нормальных тканей и СОД, новые технические решения дали клинической практике более точную технику, на-

пример, позволяющую проводить ЛТ с модулируемой интенсивностью. Использование стандартной радиационной техники подразумевает подведение к облучаемой области дозы облучения через два противолежащих поля, что до сих пор является классикой для клинической практики. Сравнение технологий облучения показало преимущество облучения вовлеченных мест перед облучением вовлеченных областей в отношении как дозиметрического аспекта, так и гомогенности распределения дозы в объеме клинической мишени, особенно при большой опухолевой массе, располагающейся в переднем средостении [50]. ЛТ с модулируемой интенсивностью позволяет также существенно уменьшить дозу облучения, получаемую нормальными структурами. Например, при облучении средостения в дозе 30 Гр окружающие мишень ткани (молочные железы, легкие) получают всего 1–2 Гр, что в перспективе может существенно уменьшить риск возникновения вторичных злокачественных опухолей. Уже имеются данные о том, что уменьшение объема облучения путем облучения вовлеченных мест, по сравнению с облучением вовлеченных областей, сопровождается снижением частоты вторичных опухолей [51]. При химиолучевом лечении начаты исследования оценки влияния сочетания уменьшенного объема облучения и облучения с модулируемой интенсивностью на частоту развития вторичных опухолей у пациентов с ранними стадиями ЛХ. Предварительные результаты свидетельствуют в пользу того, что риск возникновения вторичных опухолей после применения облучения вовлеченных лимфатических узлов меньше, чем после облучения вовлеченных областей [52].

Принимая во внимание, что эта тактика предназначена не для повышения уровня излечения от ЛХ, а для снижения частоты острых и отдаленных последствий лечения и повышения качества и продолжительности жизни, необходимо проведение принципиально новых клинических исследований. К цели таких исследований целесообразно отнести интегрированную оценку эффективности противоопухолевой терапии, частоты возникновения вторичных опухолей, частоты утраты после лечения ЛХ фертильности, а точкой завершения этих исследований может быть либо окончание определенного срока длительного наблюдения, либо появление второй опухоли. Старая модель оценки бессобытийной выживаемости при относительно коротком сроке наблюдения для таких исследований не подходит.

Помимо основных программ лечения больных ЛХ разработано множество режимов ХТ второй линии, предназначенных для проведения противорецидивного лечения. В них включены цитостатики, не входящие в схему ABVD — такие, как цисплатин,

следованиях, можно утверждать, что облучение вовлеченных мест является более консервативным по сравнению с облучением только вовлеченных лимфатических узлов в связи с тем, что при этом учитывается отсутствие диагностической информации, необходимой для облучения только лимфатических узлов.

Для больных с ранними стадиями ЛХ, достигших в результате ХТ полной ремиссии, выбор дозы облучения, по-видимому, целесообразно осуществлять в соответствии с результатами исследований GHSG HD10 и 11. Для пациентов с благоприятными признаками рекомендованная доза облучения составляет 20 Гр, с неблагоприятными — 30 Гр. Остаточная опухоль (частичная регрессия вследствие ХТ) может быть представлена рефрактерными клетками, в связи с чем вполне уместно подведение к ней дозы облучения 36–40 Гр [37, 38]. Результаты этих исследований учтены Международной группой радиационной онкологии лимфом (ILROG) при создании руководства по ЛХ [56].

ЛТ в качестве спасательного лечения должна рассматриваться при рецидиве или прогрессировании ЛХ, а также после неудачи высокодозовой терапии. Для получения продолжительного локального эффекта у пациентов с рефрактерным к ХТ процессом ЛТ может быть назначена на остаточную опухоль большим полем и в большей СОД. ЛТ эффективна при воздействии на резидуальную или рефрактерную ЛХ в качестве компонента, предшествующего или следующего за спасательной высокодозовой терапией с поддержкой трансплантацией стволовых клеток, позволяя некоторым пациентам прожить без рецидива более 5 лет [57].

Применение укрупненных полей облучения в настоящее время ограничено только теми больными, у которых спасательная ХТ оказалась неэффективной, а высокодозовая миелоаблативная ХТ противопоказана в связи с сопутствующими заболеваниями.

В заключение необходимо отметить, что одновременно с внедрением в клинику новых противоопухолевых лекарственных средств и технологий лучевого воздействия должны проводиться исследования, в которых должны оцениваться отдаленные последствия лечения, т.к. при наличии излечивающих технологий неизбежно возникает проблема сохранения качества и продолжительности жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lukes R.J., Butler J.J.* The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. // *Cancer Res.*, 1966, **26**, No. 6, P. 1063–1083.
2. *Kaplan H.S., Rosenberg S.A.* The management of the Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 2, P. 796–803.

3. *Glatstein E., Guernsey J.M., Rosenberg S.A. et al.* The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1969, **24**, No. 4, P. 709–718.
4. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al.* Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. // *Cancer Res.*, 1971, **31**, No. 11, P. 1860–1961.
5. *Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. // *J. Clin. Oncol.*, 1989, **7**, No. 11, P. 1630–1636.
6. *Meignan M., Gallarnini A., Itti E. et al.* Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. // *Leuk. Lymphoma*, 2012, **53**, No. 10, P. 1876–1881.
7. *Kaplan H.S.* Long-term results of palliative and radical radiotherapy of Hodgkin's disease. // *Cancer Res.*, 1966, **26**, No. 1, P. 1250–1252.
8. *Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И.* Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе (методические рекомендации). — Минздрав СССР, Академия мед. наук СССР, 1972, 45 с.
9. *Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В.* Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I_E, II_E: опыт Медицинского радиологического научного центра. // *Клиническая онкогематология*, 2007, № 4, С. 36–46.
10. *Duhmke E., Franklin J., Pfreundschuh M. et al.* Low-dose radiation is sufficient for the non involved extended field treatment in favorable early stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. // *J. Clin. Oncol.*, 2001, **19**, No. 11, P. 2905–2914.
11. *Huguley C.M., Durant J.R., Moores R.R. et al.* A comparison of nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) vs. nitrogen mustard in advanced Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 4, P. 1227–1240.
12. *Canellios G.P., Rosenberg S.A., Friedberg J.W. et al.* Treatment of Hodgkin's lymphoma: A 50-year perspective. // *J. Clin. Oncol.*, 2014, **32**, No. 3, P. 163–168.
13. *Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al.* Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 1, P. 252–259.
14. *Canellios G.P., Niedzwiecki D., Johnston J.L.* Long-term follow up of survival in Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2009, **361**, No. 24, P. 2390–2391.
15. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. // *N. Engl. J. Med.*, 1998, **339**, No. 21, P. 1506–1514.

16. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease — German Hodgkin's Lymphoma Study Group. // *Ann. Oncol.*, 1998, **9**, Suppl. 5, P. 67–71.
17. Horning S.G., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2002 **20**, No. 3, P. 630–637.
18. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. // *Blood*, 2011, **117**, No. 9, P. 2596–2603.
19. Fuller L.M., Hagemester F.B., North L.B. et al. The adjuvant role of two cycles of MOPP and low-dose lung irradiation in stage I through IIB Hodgkin's disease: preliminary results. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, No. 4, P. 683–692.
20. Longo D.L., Glatstein E., Duffey P.L. et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. // *J. Clin. Oncol.*, 1991, **9**, No. 6, P. 906–917.
21. Шахтарина С.В. Лучевое, полихимио-лучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий. — Обнинск. Дисс. докт. мед. наук, 1995, 413 с.
22. Lister T.A. Treatment of stage IIIa Hodgkin's disease: Long follow-up perspective. // *J. Clin. Oncol.*, 2008, **26**, No. 2, P. 5144–5146.
23. Шахтарина С.В. Комбинированное (лучевое и лекарственное) лечение больных лимфогранулематозом I–II стадий. — Обнинск. Дисс. канд. мед. наук, 1985, 175 с.
24. Straus D.J., Portlock C.S., Qin G. et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II and IIIA nonbulky Hodgkin's disease. // *Blood*, 2004, **104**, No. 12, P. 3483–3489.
25. Campbell B.A., Hornby C., Cunningham J. et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin's lymphoma: A dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. // *Ann. Oncol.*, 2012, **23**, No. 5, P. 1259–1266.
26. Исаев И.Г. Лучевая терапия в комбинированном лечении больных лимфогранулематозом III–IV стадий. — Обнинск. Дисс. канд. мед. наук, 1981, 182 с.
27. Zittoun R., Audebert A., Hoerni B. et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. // *J. Clin. Oncol.*, 1985, **3**, No. 2, P. 207–214.
28. Даценко П.В. Методика лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей. // В кн.: «Лимфома Ходжкина». — ООО «ТИД «Русское слово-РС». 2009, С. 145–148.
29. Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A., Lashkova O.E. Treatment of Hodgkin's disease patients with radio-chemotherapy using reduced (20–30 Gy) total tumor doses. // Abstracts for the 6th Intern. Symp. on Hodgkin's lymphoma. Cologne, Germany, 18–21 Sept. 2004. // *Haematol.*, 2004, **73**, Suppl. 65, P. 39–40.
30. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В., Двинских Н.Ю. Комбинированное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина I–II стадий с применением лучевой терапии в уменьшенных суммарных очаговых дозах (20–30 Гр) и химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP-21. // Мат-лы научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (по результатам лечебных программ 1998–2008 г.)». 15–17 апреля 2010, Обнинск, 64 с.
31. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010, 433 с.
32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М.: Медиа Медика, 2013, 102 с.
33. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2012, **366**, No. 5, P. 399–408.
34. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. // *J. Clin. Oncol.*, 2004, **22**, No. 14, P. 2835–2841.
35. Ferme C., Eghbali H., Meerwaldt J.H. et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. // *N. Engl. J. Med.*, 2007, **357**, No. 19, P. 1916–1927.
36. Franklin J., Plutshow A., Paus M.D. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. // *Ann. Oncol.*, 2006, **17**, No. 12, P. 1749–1760.
37. Engert A., Plutshow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2010, **363**, No. 7, P. 640–652.
38. Eich H.T., Diehl V., Gorgen H. et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2010, **28**, No. 27, P. 4199–4206.

39. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim 2- [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. // *J. Clin. Oncol.*, 2007, **25**, No. 24, P. 3746–3752.
40. Press O.W., LeBlanc M., Rimsza H. et al. Front-line treatment of Hodgkin's lymphoma — A phase II trial of response-adapted therapy of Stage III–IV Hodgkin's lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US Intergroup S0816. // *Hematol. Oncol.*, 2013, Suppl. 1, abstr. 124.
41. Girinsky T., van der Maazen R., Specht L. et al. Involve-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin's lymphoma: concepts and guidelines. // *Radiother. Oncol.*, 2006, **79**, No. 3, P. 270–277.
42. Raemaekers J.M., Andre M.P., Federico M. et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin's lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2014, **32**, No. 12, P. 1188–1194.
43. <http://en.ghsg.org/active-trials/articles/hd16-study>
44. Radford J., Barrington S., Counsell N. et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin's lymphoma and a “negative” PET scan after 3 cycles ABVD: Results of the UK NCRI RAPID Trial. // *Blood*, 2012, **120**, abstr. 547.
45. Filippi A.R., Boticella A., Bello M. et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin's lymphoma treated with combined modality therapy. // *Leuk. Lymph.*, 2013, **54**, No. 6, P. 1183–1187.
46. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin's lymphoma treatment outcome in confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. // *Haematol.*, 2014, **99**, No. 6, P. 1107–1113.
47. Jahalom J., Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. // *Ann. Oncol.*, 2002, **13**, Suppl. 1, P. 79–83.
48. Maraldo M.V., Brodin P., Aznar M.C. et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early stage mediastinal Hodgkin's lymphoma. // *Ann. Oncol.*, 2013, **24**, No. 8, P. 2113–2118.
49. Ricardi U., Filippi A.R., Piva C., Franco P. The evolving role of radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma. // *Mediterr. J. Hematol. Infect.*, 2014, **6**, No. 1, doi:10.4084/MJHID.2014.035.
50. Campbell B.A., Hornby C., Cunninghame J. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin's lymphoma: A dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. // *Ann. Oncol.*, 2012, **23**, No. 50, P. 1259–1266.
51. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, **27**, No. 26, P. 4239–4246.
52. Maraldo M.V., Aznar M.C., Vogelius I.R. et al. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin's lymphoma. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, **85**, No. 4, P. 1057–1065.
53. Engert A., Horning S.J. Hodgkin Lymphoma: a Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. — Berlin — Heidelberg; 2011, 381 pp.
54. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.*, 2012, **30**, No. 18, P. 2183–2189.
55. Deluca P., Jones D., Gahbauer R. et al. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT [report 83]). // *JICRU*, 2010, **10**, No. 1, P. 1–106.
56. Specht L., Yahalom J., Illidge T. et al. ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: Field and dose guidelines from the International lymphoma radiation oncology group (ILROG). // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, **89**, No. 4, P. 854–862.
57. Goda J.S., Massey C., Kuruvilla J. et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **84**, No. 3, P. 329–335.

Поступила: 31.12.2014

Принята к публикации: 27.05.2015

Н.И. Лебедев¹, М.В. Осипов², Е.В. Сияк¹, Е.П. Фомин¹

**АЛГОРИТМ КОНТРОЛЬНОГО МСКТ-ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ
В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

N.I. Lebedev¹, M.V. Osipov², E.V. Sinyak¹, E.P. Fomin¹

**An Algorithm of the Abdominal Multislice CT Study in Cancer Patients
Undergoing Chemotherapy**

РЕФЕРАТ

Цель: Создание диагностического алгоритма контрольного исследования онкологических пациентов с патологией органов брюшной полости в процессе химиотерапии, позволяющего снизить лучевую нагрузку на пациента и оптимизировать процесс исследования.

Материал и методы: За период с момента введения в эксплуатацию многосрезового компьютерного томографа Bright Speed Elite фирмы General Electric в отделении лучевой диагностики и терапии ЦМСЧ-71 было проведено более 5 тыс. исследований, при которых по показаниям использовалось болюсное контрастное усиление, около 10 % из которых исследования брюшной полости, причем более трети из них проводятся пациентам с уже установленным диагнозом злокачественного образования органов брюшной полости.

Результаты: Исключение поздней артериальной фазы при гиповаскулярных метастазах в печень, либо ранней венозной фазы при гиперваскулярных метастазах при контрольном исследовании пациентов в процессе химиотерапии позволяет снизить дозу облучения пациента до двух третей без потери диагностической информации. Это позволило создать и успешно внедрить в практику алгоритм контрольного исследования онкологических пациентов. Приводится обоснование предложенного алгоритма, исходя из собственного многолетнего опыта клинической практики отделения лучевой диагностики и терапии ЦМСЧ-71 и данных других исследователей.

Выводы: Применение данного алгоритма при выполнении МСКТ-исследований органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением у пациентов в процессе химиотерапии позволяет сократить время исследования и снизить лучевую нагрузку на пациента без потери диагностической информации. Регистр пациентов, проходивших МСКТ-исследование, позволяет оценить возможные эффекты действия медицинского облучения.

Ключевые слова: МСКТ брюшной полости, химиотерапия, гиповаскулярные метастазы, гиперваскулярные метастазы, доза облучения

ABSTRACT

Purpose: To create the algorithm of MSCT-study of abdominal cancer patients undergoing chemotherapy, that allows to reduce the radiation exposure to the patient and optimize the process of study.

Material and methods: During the period since the *Bright Speed Elite* multislice computed tomography scanner commissioned in the radiological department of CMSU-71 more than 5,000 studies has been conducted with or without i.v. bolus contrast enhancement. About 10 % of these studies are the abdominal MSCT, and more than a third of them held in patients with already diagnosed abdominal cancer.

Results: Exclusion of the late arterial phase in case of hypovascular metastases or the early venous phase in case of hypervascular metastases in the control study of patients undergoing chemotherapy allows up to 2/3rd reduction in medical radiation dose to the patient without loss of diagnostic information. It resulted in creation of an algorithm of control study of cancer patients. The algorithm was successfully applied in our everyday radiological practice. The article provides the potential readers with the proposed algorithm based on our experience in clinical radiology and summarize the data of other research studies.

Conclusion: The use of proposed algorithm in MSCT-study of the abdominal cancer patients undergoing chemotherapy allows reducing the medical radiation dose to the patient and the time of MSCT-study without lost the quality of the diagnostic information. Epidemiological registry of patients underwent MSCT-study allows to evaluate possible effects of medical exposure.

Key words: MSCT of the abdomen, chemotherapy, hypovascular metastases, hypervascular metastases, radiation dose

Введение

Большая популярность многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) в последние десятилетия, ее высокая информативность по сравнению с другими лучевыми методами исследования при диагностике заболеваний, в частности, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, привела к тому, что при любом подозрении на серьезную патологию данной локализации пациенту назнача-

ется МСКТ. Это обуславливает существенную лучевую нагрузку на пациента, находящегося в состоянии заболевания, что может играть значимую роль в увеличении вероятности развития радиогенных стохастических эффектов [1]. Особую значимость это приобретает в случае, когда пациентам с уже диагностированным онкологическим заболеванием при прохождении курса лечения у онколога назначаются контрольные МСКТ-исследования.

¹ Центральная медико-санитарная часть №71 ФМБА РФ, Озерск. E-mail: ferrum76@mail.ru

² Южно-Уральский институт биофизики ФМБА РФ

¹ Central Medical-Sanitary Unit №71 FMBA RF, Ozersk, Russia. E-mail: ferrum76@mail.ru

² Southern Urals Biophysics Institute FMBA RF

В проведенных ранее исследованиях показано, что воздействие профессионального гамма-облучения достоверно повышает риск развития солидных злокачественных новообразований, в частности, органов брюшной полости [2]. Согласно принципу ALARA, предложенному еще в 1954 г. МКРЗ с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации, необходимо стремиться к снижению дозовой нагрузки при медицинских обследованиях [3]. Особенности проведения МСКТ-исследования брюшной полости и наш многолетний клинический опыт показывают возможности оптимизации исследования с целью минимизации лучевой нагрузки на пациента.

Мы стали уделять гораздо большее внимание радиационной безопасности пациентов, когда увидели, какие дозы рентгеновского облучения они получают при некоторых видах лучевых исследований, в частности, при МСКТ [4], когда при стандартном трехфазном исследовании брюшной полости (нативная фаза, поздняя артериальная и ранняя венозная фаза) средняя эффективная доза облучения пациента может достигать до нескольких десятков мЗв. Предыдущее наше исследование доказывает, что использование нативной фазы при МСКТ брюшной полости является необходимым крайне редко, и отказ от ее использования приводит к значительному (до 30 %) снижению лучевой нагрузки, без потери диагностической информации. Это находится в соответствии с международными нормами, изложенными в докладе МАГАТЭ [5], поскольку снижение дозовой нагрузки при проведении именно МСКТ является одной из актуальных задач в современной радиологии.

В настоящей работе мы предлагаем разработанный нами алгоритм контрольного МСКТ-исследования брюшной полости у онкологических больных в процессе химиотерапии.

Материал и методы

Пациенты обследовались на 16-срезовом компьютерном томографе Bright Speed Elite в отделении лучевой диагностики ЦМСЧ-71 Озерска ФМБА России. С 07.02.2012 по 23.01.2014 г. проведено более 5 тыс. МСКТ-исследований с контрастным усилением и без него. Для внутривенного болюсного контрастного усиления применялось неионное йодсодержащее контрастное вещество омнипак-300, объем вводимого контраста составлял до 120 мл в зависимости от массы тела пациента, контраст вводился с помощью автоматического двухколбового инжектора Stellant фирмы MedRad со скоростью 2,5–4 мл в секунду в зависимости от состояния вен пациента. Информация, касающаяся учета проведенных ис-

следований, заносилась в специальный журнал регистрации МСКТ-исследований.

Информация о показаниях к исследованию, типе исследования, индивидуальной эффективной дозе облучения пациента и заключение врача-рентгенолога сохранялись в электронном архиве исследований кабинета компьютерной томографии отделения лучевой диагностики ЦМСЧ-71. Характеристика объема регистра в зависимости от года исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Количество проведенных КТ-исследований в отделении лучевой диагностики в зависимости от года с начала хранения архива

Год исследования	Количество исследований	Вид исследования
2007	1040	Шаговая КТ
2008	1301	Шаговая КТ
2009	1380	Шаговая КТ
2010	722	Шаговая КТ
2011	907	Шаговая КТ
2012	2041	Мультисрезовая КТ
2013	2775	Мультисрезовая КТ
2007–2013	10166	Всего КТ

На основании этой информации была создана база данных МСКТ, из которой для настоящего исследования были выбраны все МСКТ брюшной полости. Из 478 обследованных пациентов с патологией брюшной полости количество пациентов с установленным при направлении на МСКТ диагнозом злокачественных новообразований органов брюшной полости составило 175, что составляет 36,6 % от общего количества исследований абдоминальной области. Соотношение количества мужчин и женщин в исследуемой группе было примерно одинаковым с небольшим преобладанием женщин — 53,7 %. Возраст мужчин находился в пределах от 29 до 75 лет, женщин — от 41 до 89 лет. Контрольные исследования по поводу метастазов в печень проводились в 25 % всех случаев МСКТ-диагностики органов брюшной полости.

При наличии диагностированного злокачественного опухолевого роста в брюшной полости пациент находится на диспансерном учете у врача-онколога, где получает соответствующее лечение в зависимости от типа, локализации и распространенности процесса. При этом уже на момент назначения специфического лечения (как правило, это химиотерапия в комбинации с другими видами противораковой терапии) уже имеется информация о наличии и типе метаста-

зов. Процесс химиотерапии длительный, и пациенты получают его несколькими курсами, между которыми проводится контроль динамики патологического процесса.

После получения больными первого курса химиотерапии обычно уже через три месяца лечения врачу-онкологу требуется информация о динамике процесса. Таким образом, пациенту назначаются контрольные МСКТ-исследования, при которых пациент неоднократно подвергается лучевой нагрузке в эффективной дозе, которая, по нашим данным, может достигать 29 мЗв при стандартном трехфазном исследовании, или же до 14 мЗв при рекомендованном нами двухфазном исследовании с исключением нативной фазы [4].

Но стоит ли проводить двухфазное исследование, когда тип метастазов нам уже известен?

Результаты и обсуждение

Из практики МСКТ-исследований с болюсным контрастным усилением известно, что диагностика гиповаскулярных метастазов максимально информативна в раннюю венозную фазу, тогда как поздняя артериальная фаза контрастного усиления не дает дополнительной полезной информации. Гиперваскулярные же метастазы, напротив, лучше всего выявляются в позднюю артериальную фазу, и недостаточно хорошо визуализируются из-за быстрого вымывания контраста в ранней венозной фазе. Исходя из этого при контрольном исследовании брюшной полости с известным типом метастазов достаточно проведение исследования, состоящего из одной фазы контрастирования, в зависимости от

типа метастаза: поздней артериальной для гиперваскулярных образований, или ранней венозной фазы для гиповаскулярных метастазов.

В качестве иллюстрирующего клинического примера представляем два оптимальных среза из трех контрольных исследований пациентов с онкопатологией органов брюшной полости при наличии метастазов в печень известного типа (рис. 1–6).

В первом случае (рис. 1, 2) это гиповаскулярные метастазы, которые при проведении стандартного трехфазного исследования еще недостаточно накапливают контрастное вещество в поздней артериальной фазе и начинают отчетливо визуализироваться только к наступлению ранней венозной фазы, когда паренхима печени накапливает контраст.

На рис. 1 мы видим позднюю артериальную фазу болюсного контрастного усиления, когда метастазы гиповаскулярного типа еще недостаточно накопили контраст, и, как следствие, визуализируются нечетко. На рис. 2 — продолжение исследования, ранняя венозная фаза, когда эти метастазы видны уже более отчетливо, прослеживается ободок по периферии метастаза, характеризующий накопление контрастного вещества. Таким образом, в этом исследовании поздняя артериальная фаза контрастного усиления не дает полезной диагностической информации для описания и может быть исключена.

Во втором случае (рис. 3, 4) это гиперваскулярные метастазы, которые, в противоположность гиповаскулярным, обуславливают практически полное вымывание контраста к наступлению ранней венозной фазы. Это достаточно хорошо известно всем радиологам, занимающимся МСКТ-исследованиями

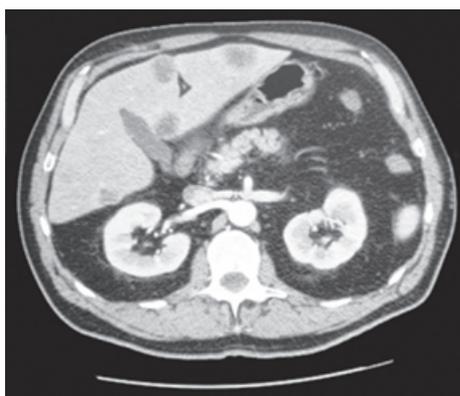


Рис. 1. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление, поздняя артериальная фаза. Метастазы рака толстой кишки в печень гиповаскулярного типа еще недостаточно четко визуализируются

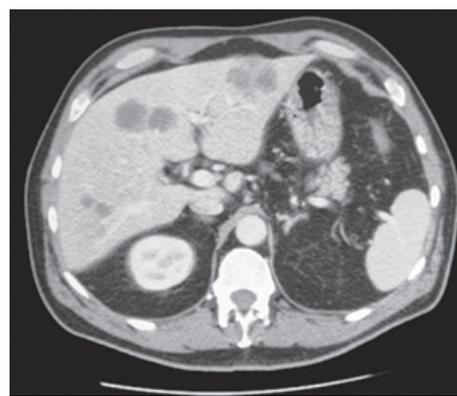


Рис. 2. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление. Ранняя венозная фаза. Метастазы в печень гиповаскулярного типа видны более отчетливо, прослеживается ободок по периферии метастаза, характеризующий накопление контраста

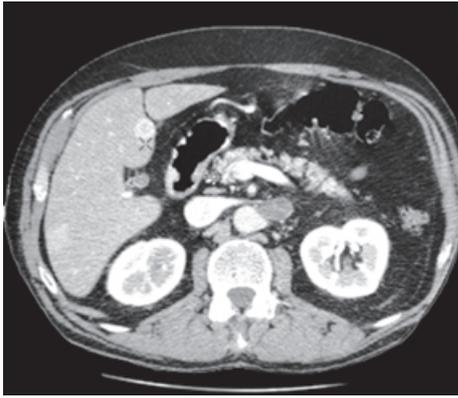


Рис. 3. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление, поздняя артериальная фаза. Гиперваскулярный тип метастаза хорошо визуализируется

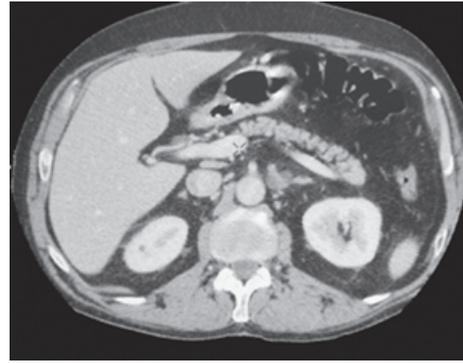


Рис. 4. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление, ранняя венозная фаза. Гиперваскулярный тип метастазов. Вымывание контраста обуславливает их нечеткую визуализацию

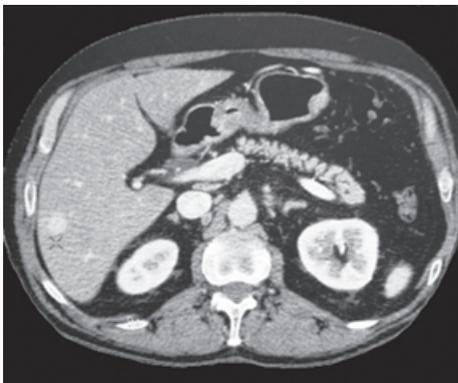


Рис. 5. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление, поздняя артериальная фаза. Гиперваскулярные метастазы еще достаточно хорошо различимы

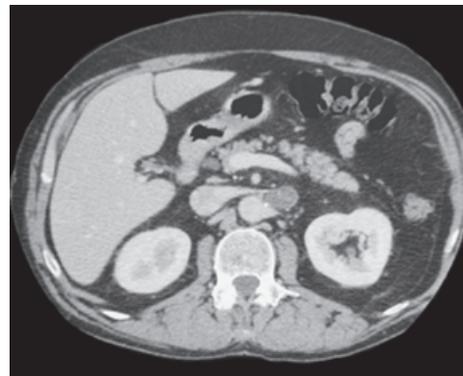


Рис. 6. Компьютерная томограмма брюшной полости в аксиальной проекции. Болюсное контрастное усиление, ранняя венозная фаза. Гиперваскулярный тип метастазов практически не визуализируется вследствие вымывания контраста

[6, 7]. Рис. 3 демонстрирует хорошую визуализацию гиперваскулярного типа метастаза (отмечен маркером) в позднюю артериальную фазу, тогда как этот же тип метастаза в раннюю венозную фазу (рис. 4) уже практически не визуализируется. Это дает основания полагать, что исследование можно завершить после проведения поздней артериальной фазы.

Рис. 5, 6 демонстрируют различия в визуализации гиперваскулярных метастазов в позднюю артериальную и раннюю венозную фазы болюсного контрастного усиления. На рис. 5 представлена поздняя артериальная фаза, в которую гиперваскулярные метастазы еще достаточно хорошо различимы. Рис. 6 показывает следующую за ней раннюю венозную фазу, когда гиперваскулярный тип метастазов не визуализируется вследствие почти полного вымывания

контраста. Очевидно, что в данном случае ранняя венозная фаза не добавляет существенной диагностической информации.

Предложенный нами алгоритм контрольного МСКТ-исследования органов брюшной полости у онкологических пациентов позволяет снизить дозу облучения пациента и сократить время проведения исследования.

Алгоритм исследования

МСКТ-исследование брюшной полости с болюсным контрастным усилением у онкологических пациентов с патологией органов брюшной полости при подозрении, либо при наличии уже диагностированных метастазов в печень проводится следующим образом. После томограмм, доза облучения пациента при которых не фиксируется аппаратом (это не

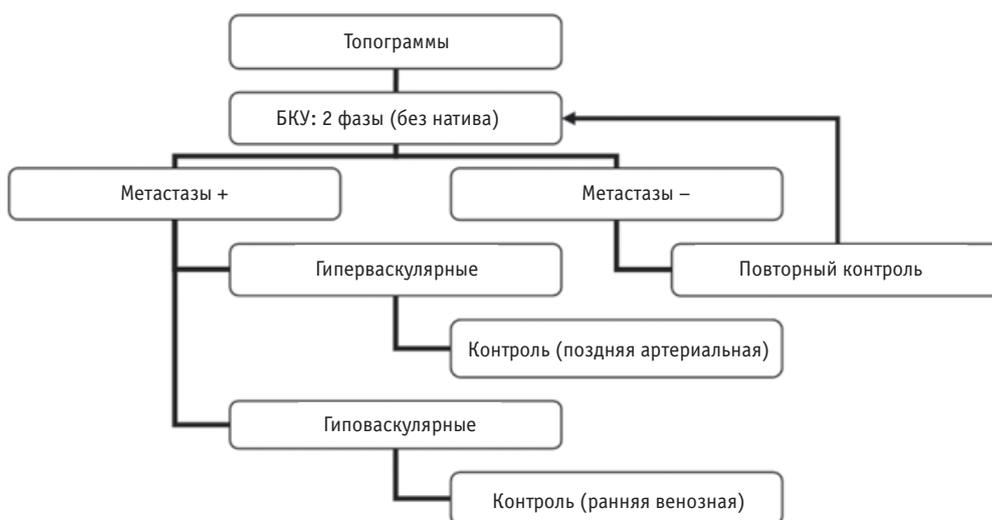


Рис. 7. Алгоритм контрольного исследования брюшной полости с болюсным контрастным усилением у онкологических пациентов

предусмотрено алгоритмом программного обеспечения томографа, поскольку считается, что доза при топограмме пренебрежимо мала. Авторы считают это недостатком программного обеспечения, выполняется первичное исследование с болюсным контрастным усилением без нативной фазы, состоящее всего из двух фаз — поздней артериальной и ранней венозной. В результате проведенного первичного исследования мы получаем информацию о наличии или отсутствии метастазов в печень.

В случае отсутствия очагов метастазирования в печень проводится обычный двухфазный контроль (без применения нативной фазы, которая должна проводиться только в случае необходимости, когда ее отсутствие повлечет за собой потерю диагностической информации). В случае же наличия метастазов определяется их тип: гипер- или гиповаскулярные. Информация о типе метастаза дает нам возможность в дальнейшем проводить контрольное МСКТ-исследование, используя лишь одну фазу. Это позволяет снизить эффективную дозу облучения пациента, как доказано нами в предыдущем нашем исследовании, в среднем на 4,1 мЗв (максимум до 9,2 мЗв). Поэтому дозовая нагрузка на пациента при применении предложенного алгоритма в три раза ниже по сравнению со стандартной схемой проведения МСКТ-исследования брюшной полости в три фазы (включая натив, аналог этого термина в зарубежной литературе NECT — Non-Enhanced CT).

Алгоритм контрольного исследования брюшной полости с болюсным контрастным усилением у онкологических пациентов схематически выглядит следующим образом (см. рис. 7).

В настоящей работе не проводится сравнение групп пациентов, обследованных по стандартному протоколу и по предложенному нами алгоритму. Это связано, прежде всего, с тем, что, руководствуясь принципом разумной минимизации дозы, авторы сводят к минимуму возможное число случаев, которые могли бы сформировать группу внутреннего контроля.

Применение предложенного алгоритма в лечебно-диагностической практике при контрольных МСКТ-исследованиях брюшной полости с болюсным контрастным усилением у онкологических больных не ухудшало качества диагностической информации. Вместе с этим, это позволило снизить дозу облучения пациента и сократить продолжительность проведения исследования.

Принимая во внимание необходимость исследования возможных отдаленных эффектов воздействия медицинского излучения от КТ-исследований, целесообразно дополнение созданного регистра пациентов, проходящих рентгеновское обследование на рентгеновском компьютерном томографе, данными о заболеваемости и смертности.

Выводы

1. Разработан алгоритм контрольного МСКТ-исследования пациентов со злокачественными новообразованиями брюшной полости в процессе химиотерапии.
2. Предложенный алгоритм сокращает время проведения МСКТ-исследования, снижает дозу облучения пациента до двух третей от дозы, получаемой при стандартной схеме проведения контрольного МСКТ-исследования, что дополнительно позволяет увеличить ресурс эксплуатируемого оборудования.
3. Учитывая опыт совместной работы специалистов лучевой диагностики и эпидемиологов, формирование когорты пациентов, проходящих МСКТ-исследования, позволит проводить проспективные эпидемиологические исследования для оценки радиогенного риска в области малых доз медицинского облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brenner D.J., Hall E J.* Computed tomography — an increasing source of radiation exposure. // *N. Engl. J. Med.* 2007, **357**, No. 22, P. 2277–2284.
2. *Осипов М.В., Сокольников М.Э.* Оценка риска смертности от злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта у работни-

ков ПО «Маяк». // *Вопросы рад. безопасности*, 2014, № 1, С. 76–83.

3. ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // *Ann. ICRP*, 1991, 215 pp.
4. *Лебедев Н.И., Осипов М.В., Фомин Е.П.* О способе снижения лучевой нагрузки при компьютерной томографии брюшной полости // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2014, **59**, № 4, С. 48–52.
5. IAEA Publication 1532. Justification of Medical Exposure in Diagnostic Imaging. — Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011, 180 pp.
6. *Oliver J.H. 3rd, Baron R.L., Federle M.P. et al.* Hypervascular liver metastases: do unenhanced and hepatic arterial phase CT images affect tumor detection? // *Radiology*, 1997, **205**, P. 709–715.
7. *Oliver J.H., Baron R.L.* Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: Technique, indications, interpretation, and pitfalls. // *Radiology*, 1996, **201**, P. 1–14.

Поступила: 12.11.2014

Принята к публикации: 25.03.2015

**КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ**

5-7 ноября 2015

Москва, гостиница «Radisson Slavyanskaya» (ст. м. «Киевская», пл. Европы, 2)

Глубокоуважаемые коллеги!

Организационный комитет приглашает вас принять участие в ежегодном Конгрессе Российской ассоциации радиологов, который состоится 5–7 ноября 2015 года в Москве, в конференц-центре отеля «RadissonSlavyanskaya» (пл. Европы, 2, ст. м. «Киевская»).

Конгресс проводится в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 161 от 31.03.2015.

За последние годы Конгресс РАР превратился в самое заметное событие в области российской лучевой диагностики. Интересная программа, известные лекторы, семинары, дискуссии, выставка, удобное расположение конгресс-центра и другие положительные стороны привлекают большое число участников из России и зарубежных стран.

Основная тема Конгресса 2015 года — лучевая диагностика в онкологии. Однако не останутся в стороне и другие сферы рентгенологии и радиологии. Будет уделено внимание инновационным, междисциплинарным подходам к решению проблем клинической медицины, комплексному использованию современных технологий медицинской визуализации.

В ПРОГРАММЕ:

- Сессии, посвященные применению современных методов медицинской визуализации в онкологии
- Учебный курс, организованный совместно с Международным обществом скелетной радиологии
- Учебный курс по торакальной радиологии (совместно с Европейским Обществом Торакальной Радиологии)
- Научные сессии по всем разделам лучевой диагностики (современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечнососудистых заболеваний, неврологии, травмы, онкологии, фтизиатрии, перинатологии и др.)
- Секции по радиобиологии, радиохимии, медицинской физике, телемедицине, радиационной гигиене и лучевой безопасности
- Заседания по лучевой терапии
- Школы и мастер-классы от компаний
- Сессии для рентген-лаборантов
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных веществ

Тезисы и доклады принимаются до 1 сентября 2015 года.

Также будет организован традиционный конкурс молодых радиологов, победители которого будут премированы грантом РАР.

С более детальной информацией о конгрессе можно ознакомиться на сайте www.congress-ph.ru



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.ics.spb.ru

**Л.А. ИЛЬИН, Л.М. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ, А.Н. КОТЕРОВ,
Н.М. БОРИСОВ. АКТУАЛЬНАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ:
КУРС ЛЕКЦИЙ. —
М.: Издательский дом МЭИ, 2015**

**L.A. Ilyin, L.M. Rozhdestvenskiy, A.N. Koterov, N.M. Borisov.
Current Radiobiology: Lectures. — Moscow, 2015**

Данное издание составлено из лекций, прочитанных в рамках образовательной программы Росатома «Высшая школа физики» коллективом специалистов-радиобиологов во главе с акад. Л.А. Ильиным из ведущего центра медико-биологических радиационных исследований — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Представленный в книге материал охватывает основные разделы такой многогранной научной дисциплины, как «Радиобиология», от ее молекулярного до организменного и даже социального уровня. Сложность стоявшей перед авторами задачи предопределила многослойность стилистики изложения научных проблем от образно-популярной до приближающейся к узкоспециальной, притом подчас в одной и той же лекции. В лекциях 1, 5 и 6 представлены в наиболее лаконичной и обобщенной форме основные положения и закономерности радиобиологии и ее составной части — радиационной гигиены — с акцентом на особенно актуальные в настоящее время вопросы радиационной безопасности. Лекции 2, 3 и 4 имеют более академический характер и насыщены большим числом конкретных сведений, хотя и в них также подробно рассмотрены прикладные вопросы радиобиологии.

Во всех лекциях особое внимание уделено дискуссионному рассмотрению проблемы биологического действия, в том числе и на здоровье человека, низких уровней ионизирующих *излучений*. Аргументированное обоснование безопасности распространенных в быту и на атомных производствах уровней радиации, к которому приходят авторы представленных лекций, должно способствовать все более широкому использованию радиационных технологий.

