

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

№ 5

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

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 09.09.2015. 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 № 5 – 2015

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Фармакологические эффекты меланина у облученных мышей <i>А.А. Иванов, И.Е. Андрианова, Т.М. Бульмина, О.В. Дорожкина, В.Н. Мальцев, Н.М. Ставракова, Г.А. Шальнова, А.Ю. Бушманов</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	12	Последствия ядерной аварии на АЭС «Фукусима-1» (обзор доклада НКДАР ООН 2013 г.) <i>А.В. Аклеев, В.К. Иванов, Т.Г. Сазыкина, С.М. Шинкарев</i>
	25	Радиоэкологические аспекты ядерной аварии на АЭС «Фукусима-1» <i>Р.М. Алексахин</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	31	Оценка влияния факторов риска на развитие атрофического гастрита у работников предприятия атомной промышленности <i>Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова, В.А. Турдакова</i>
	40	О теоретических оценках среднего риска общей смертности и правомерности применения различных законов распределения вероятностей в эпидемиологических исследованиях <i>Л.Н. Белых, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	46	Использование трехмерной костной денситометрии в прогнозировании риска остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузе <i>И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова, Е.С. Каган</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	50	Диагностика рецидива рака предстательной железы по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином у пациентов после радикальной простатэктомии <i>И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, В.И. Широкоград</i>
ОБЗОР	59	Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов <i>Е.А. Дунаева, А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Л.З. Вельшер, Л.И. Коробкова, А.Ю. Коробкова, О.Б. Дубовецкая, Т.А. Телеус</i>
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ	74	XLIII Радиоэкологические чтения В.М. Ключковского. Сборник материалов под редакцией академика РАН Р.М. Алексахина
ХРОНИКА	75	4-й Международный семинар по научным аспектам и ценностям, учитываемым при принятии решений в области радиационной защиты <i>А.С. Самойлов, Н.К. Шандала, С.М. Шинкарев, М.П. Семенова, В.В. Романов</i>
	78	3-я Международная конференция по радиации и методам ее применения в различных областях знаний <i>И.П. Коренков</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	79	ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы и метастатического рака почки <i>И.П. Асланиди, Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков, Д.А. Роцин, А.В. Корякин</i>
ЮБИЛЕЙ	82	К 90-летию Ю.Г. Григорьева
НОВЫЕ КНИГИ	84	Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. – СПб., 2015, 216 с.

CONTENTS № 5 – 2015

RADIATION BIOLOGY	5	The Pharmacological Effects of Melanin in the Irradiated Mice <i>A.A. Ivanov, I.E. Andrianova, T.M. Bulynina, O.V. Dorozhkina, V.N. Mal'tsev N.M. Stavrakova, G.A. Shal'nova, A.Yu. Bushmanov</i>
RADIATION SAFETY	12	Consequences of the Nuclear Accident at the “Fukushima-1” NPP (Overview Issued by the UNSCEAR in 2013) <i>A.V. Akleyev, V.K. Ivanov, T.G. Sazykina, S.M. Shinkarev</i>
	25	Radioecological Aspects of the Nuclear Accident at the “Fukushima-1” NPP <i>R.M. Alexakhin</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	31	Impact Assessment of Carcinogenic Factors on the Atrophic Gastritis in the Cohort of Workers of the Nuclear Facility <i>E.I. Rabinovich, V.F. Obesnyuk, S.V. Povolotskaja, S.N. Sokolova, V.A. Turdakova</i>
	40	About the Theoretical Estimates the Average Risk of Death and Legality of the Application of Various Laws of Probability Distributions in Epidemiological Studies <i>[L.N. Belyh], A.P. Biryukov, E.V. Vasiliev, V.P. Nevzorov</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	46	Use Three-Dimensional Bone Densitometry in Predicting the Risk of Osteoporotic Vertebral Fractures in Postmenopausal Women <i>I.S. Zaharov, G.I. Kolpinskiy, G.A. Ushakova, E.S. Kagan</i>
NUCLEAR MEDICINE	50	Detection of Prostate Cancer Relapse with ¹¹C-choline PET/CT in Patients after Radical Prostatectomy <i>I.P. Aslanidis, D.M. Pursanova, O.V. Mukhortova, A.V. Silchenkov, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov, V.I. Shirokorad</i>
REVIEW	59	Conservative Methods of Prevention and Treatment of Radiation Complications in Patients with Malignant Neoplasms of Female Genital Organs <i>E.A. Dunaeva, A.V. Boyko, L.V. Demidova, L.Z. Velher, L.I. Korobkova, A.U. Korobkova, O.B. Dubovetskaya, T.A. Teleous</i>
LETTER TO EDITOR	74	V.M. Klechkovskiy XLIII Radiological Readings. Collection of materials edited by Academician R.M. Aleksakhin
CHRONICLE	75	The 4th NEA Workshop on Science and Values in Radiological Protection Decision Making <i>A.S. Samoylov, N.K. Shandala, S.M. Shinkarev, M.P. Semenova, V.V. Romanov</i>
	78	Third International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2015) <i>I.P. Korenkov</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	79	¹¹C-choline PET/CT in the Detection of Prostate Cancer Recurrence and Metachronous Renal Carcinoma <i>I.P. Aslanidis, D.M. Pursanova, O.V. Mukhortova, A.V. Silchenkov, D.A. Roshin, A.V. Koryakin</i>
JUBILEE	82	On the 90th anniversary of Yu.G. Grigor'ev
NEW BOOKS	84	Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V. Combined Radiation Injuries and Their Components. – SPb., 2015, 216 pp.

**А.А. Иванов^{1,2}, И.Е. Андрианова¹, Т.М. Булынина^{1,2}, О.В. Дорожкина^{1,2},
В.Н. Мальцев¹, Н.М. Ставракова¹, Г.А. Шальнова¹, А.Ю. Бушманов¹**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАНИНА У ОБЛУЧЕННЫХ МЫШЕЙ

**A.A. Ivanov^{1,2}, I.E. Andrianova¹, T.M. Bulynina^{1,2}, O.V. Dorozhkina^{1,2},
V.N. Mal'tsev¹, N.M. Stavrakova¹, G.A. Shal'nova¹, A.Yu. Bushmanov¹**

The Pharmacological Effects of Melanin in the Irradiated Mice

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование противолучевых свойств меланина при облучении в различных дозах.

Материал и методы: В качестве модели использовали однократное и фракционированное тотальное воздействие рентгеновским или гамма-излучением в диапазоне доз, вызывающих костномозговую форму лучевой болезни у аутобредных мышей CD-1. Фитомеланин, растворенный в дистиллированной воде, мыши получали в виде питьевой воды ad libitum с 1-х по 30-е сут после облучения.

Результаты: Показано, что при однократном лучевом воздействии в дозах 6,0–7,5 Гр (СД₃₀ – СД₁₀₀) лечение водорастворимым меланином во всех группах обеспечивало увеличение тридцати суточной выживаемости на 13–18 % по сравнению с контролем. При фракционированном облучении ежедневно по 1 Гр в течение 5 дней и затем повторно через 2 дня в том же режиме (суммарно 10 Гр, СД₆₀) прием меланина полностью предотвращал гибель мышей. Меланин снижал степень потери массы тела, частоту развития бактериурии, а также способствовал более полному восстановлению ориентировочно-двигательных расстройств у леченых животных.

Выводы: Результаты, полученные по показателям выживаемости и общесоматического статуса, свидетельствуют о наличии у меланина при его приеме внутрь лечебного действия при лучевой болезни, вызванной однократным и фракционированным воздействием.

Ключевые слова: меланин растительный, рентгеновское и гамма-облучение, однократное и фракционированное, выживаемость, бактериурия, поведенческие реакции, экспериментальная терапия

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the melanin efficiency administered to mice after irradiation at different doses.

Material and methods: The bone marrow form of the acute radiation syndrome in mice CD-1 was reconstructed by single or fractionated whole body irradiation with gamma- or X-rays. Phytomelanin water-soluble was given with water ad libitum from the first to the 30-th day after irradiation.

Results: It was shown that melanin was given after the acute exposure to ionizing radiation in doses 6.0–7.5 Gy decreased the lethal outcomes in all groups of mice. The survival melanin treated mice increased by 13–18 % as compared with control. After fractionated exposure (1 Gy daily, total dose 10 Gy) melanin produced 100 % therapeutic effect when the survival of control mice was 43.7 %. Melanin treated mice has demonstrated that body weight loss and the frequency test for bacteriuria were lower than in control. Moreover in mice which received melanin a more pronounced restoration motoric and searching activity had been observed.

Conclusion: According our experimental data melanin given “per os” after irradiation produced a marked therapeutic effect.

Key words: phytomelanin, X-rays and gamma-irradiation, single and fractionated, survival, bacteriuria, behavioral reactions, experimental therapy

Введение

Широкое использование ионизирующих излучений и атомной энергии в различных областях народного хозяйства и медицине создает реальную опасность возникновения ситуаций, сопровождающихся лучевыми поражениями и / или загрязнением окружающей среды. В связи с этим, по-прежнему, остаются актуальными проблемы ликвидации последствий радиационных инцидентов, оказания медицинской помощи пострадавшим, а также снижения риска возникновения отдаленных эффектов у лиц, чья профессиональная деятельность связана с длительным контактом с источниками ионизирующего излучения.

Для широкого применения у последней категории лиц наиболее приемлемо использование биологически активных средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, которые оказывают лечебное действие при многократном приеме внутрь в дозах, не вызывающих побочного действия.

Поисковые исследования такого рода средств продолжаются на протяжении многих лет. Однако на сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о серьезных разработках, близких к практической реализации. Среди соединений с различным диапазоном физиологической активности, подвергавшихся, как правило, только первичной оценке их

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: a1931192@mail.ru

² Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: a1931192@mail.ru

² Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

радиомодифицирующего действия, следует отметить меланины — высокомолекулярные природные пигменты, биологическая роль которых крайне разнообразна [1, 2 и др.]. Природные меланины различны по химическому строению и проявляют свою активность только в растворимой форме. Противолучевые свойства этих соединений изучены недостаточно. Обнаружены единичные источники информации, в которых предприняты попытки использования меланина при воздействии ионизирующего излучения в смертельных дозах в качестве средства, вводимого парентерально до облучения [3, 4], а также в радионуклидной терапии опухолей для уменьшения поражения кровотока [5].

Фитомеланин, предоставленный нам для исследований, получен оригинальным запатентованным способом [6], имеет высокую степень растворимости, что позволяет его использовать с питьевой водой.

Целью исследований явилось изучение лечебной эффективности меланина при облучении в различных дозах.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 310 аутбредных мышах CD-1 самцах и самках SPF-категории массой 20–27 г, выдержанных в течение 14 сут в карантине в условиях стандартного питания. Животные содержались в клетках по 10 голов в каждой, имели свободный доступ к воде и получали полноценный брикетированный корм. Группы формировались из равнозначных по массе животных методом рандомизации.

Меланин из производственных отходов гречихи получен в НИИ биологии Иркутского государственного университета [6]. Растворимость в воде на уровне 95–98 %, концентрация парамагнитных центров не менее 6×10^{17} спин/г. Меланин растворяли в дистиллированной воде из расчета 12,5 мг сухого вещества на 100 мл воды. Этот раствор мыши получали *ad libitum* вместо питьевой воды с первых по 30-е сут после облучения. Доза меланина выбрана с учетом его фармакологических и различных противолучевых эффектов в процессе предварительных исследований [7].

Контрольные животные в аналогичных условиях получали дистиллированную воду.

Моделирование острого однократного и фракционированного радиационного поражения осуществляли воздействием рентгеновского и гамма-излучения.

Кратковременное однократное одностороннее тотальное облучение животных проводили на рентгеновской установке биологической РУСТ-М1 (РУБ РУСТ-М1): напряжение 200 кВп, ток пучка $2 \times 2,5$ мА, фильтр алюминиевый 1,5 мм. Мощность дозы в контейнере 0,85 Гр/мин ± 10 %.

Часть мышей подвергалась также тотальному одностороннему воздействию γ -излучения ^{60}Co с мощностью дозы 1 Гр/мин на установке РОКУС на базе Объединенного института ядерных исследований (Дубна). Диапазон доз облучения от 6 Гр до 7,5 Гр.

Фракционированное 10-кратное облучение на тех же установках проводили ежедневно по 1 Гр в течение пяти дней, затем повторно в том же режиме с интервалом 2 сут.

В одной серии мыши были дополнительно облучены еще два раза после двух суточного перерыва. Суммарные дозы 10 Гр и 12 Гр.

Эффективность меланина оценивали по выживаемости в течение 30 сут, динамике массы, изменениям микрофлоры мочи, состояния ориентировочно-двигательной активности и выносливости к статической нагрузке.

Для выявления бактериурии использовали бумажные диски, которые после нанесения на них капли мочи помещали в чашки Петри на твердую питательную среду Эндо. Спустя сутки после инкубации в термостате (37 °С) подсчитывали число проросших дисков. Метод апробирован нами ранее в исследованиях на интактных и облученных мышах [8].

Для измерения устойчивости к статической нагрузке использовали показатель, характеризующий силу захвата передних конечностей в граммах, который определяли на специальной установке. Тестирование проводится в трех попытках. Сила захвата оценивается по максимальному значению.

Поведенческие реакции оценивали по тесту спонтанной двигательной активности (СДА) в «открытом поле». С этой целью мышь помещают в центр специального манежа и в течение трех минут фиксируют такие показатели, как время выхода из центральной зоны (лаг-фаза), количество стоек, пересечений квадратов, заглядываний в отверстия, заходы в центр [9]. Для каждого варианта опытов использовались самостоятельные группы контрольных интактных животных из того же привоза, содержащихся в аналогичных условиях.

Анализ полученных результатов проведен с помощью общепринятых методов статистической обработки: критерии Стьюдента, χ^2 , Вилкоксона—Манна—Уитни, критерий знаков и компьютерная программа Биостат.

Эксперименты выполнены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированных приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1987 г., в том числе по гуманному отношению к ним.

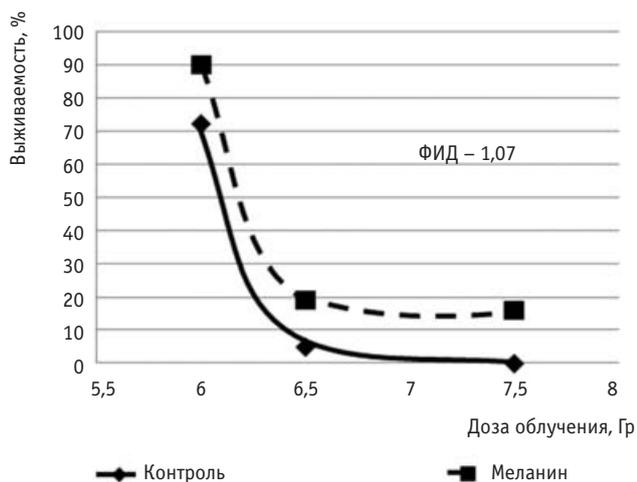


Рис. 1. Эффективность меланина при остром радиационном воздействии в различных дозах

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при изучении лечебного действия меланина при остром рентгеновском и гамма-облучении, представлены на рис. 1. Видно, что в диапазоне доз 6–7,5 Гр ($СД_{30} - СД_{100}$) выживаемость мышей, пивших меланин с водой 30 сут после облучения, на 13–18 % превышает уровень в контроле. В общей сложности в пролеченной группе из 80 животных выжило 21 (26 %), а в контроле из 107 – 10 (9,3 %) ($p < 0,01$). Возможно также сочетание лечебного применения с профилактическим назначением в течение 8 дней до радиационного воздействия [10].

Результаты, представленные на рис. 2, демонстрируют влияние меланина на изменение массы облученных животных, которая у пролеченных мышей сохранялась на более высоком уровне и восстанавливалась быстрее, чем в контроле. Различия на 18–21-е сут статистически значимы ($p < 0,02 - 0,05$).

Накопленные материалы экспериментального изучения противолучевых средств из различных классов химических соединений показывают, что обладая выраженной активностью в условиях кратковременного облучения, при увеличении длительности или кратности воздействия их эффективность практически не выявляется [11]. Учитывая данные обстоятельства, а также в целях расширения возможных ситуаций

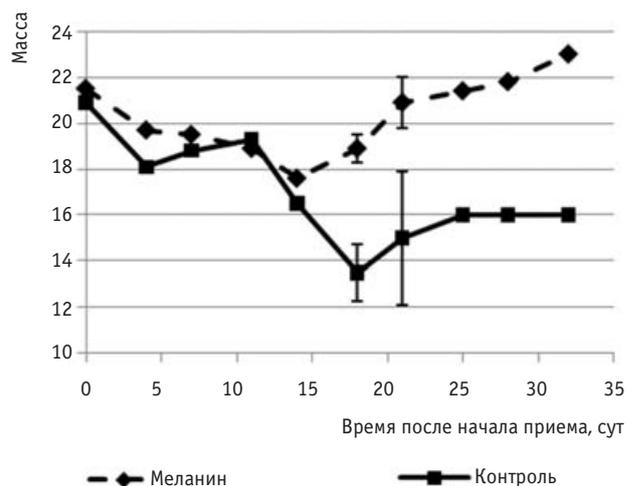


Рис. 2. Изменение массы мышей ($M \pm m$), принимавших меланин после рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр

практического применения меланина как неспецифического радиомодифицирующего средства многоразового использования, проведены исследования его действия на модели фракционированного облучения, сопровождавшегося развитием костномозговой формы лучевой болезни. Полученные результаты проиллюстрированы на рис. 3. Видно, что тотальное 10-кратное облучение по 1 Гр в суммарной дозе 10 Гр привело к гибели 56,3 % контрольных мышей. В то же время у всех животных, ежедневно получавших меланин с питьевой водой во время облучения и далее на протяжении 30 сут, лучевое поражение завершилось благоприятным исходом. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$).

При 12-кратном облучении по той же схеме (за 16 сут) прием меланина повысил выживаемость с 16,7 % в контроле до 22,2 %, при этом способствовал в течение всего периода наблюдения сохранению массы тела на более высоком уровне. Различия между группами по критерию знаков статистически достоверны ($p < 0,001$) (табл. 1).

Как известно, нарушения иммунного статуса приводят к развитию инфекционных осложнений, являющихся одной из основных причин гибели животных после облучения [12]. В разгар лучевой болезни эндогенные инфекционные процессы сопровождаются бактериемией, накоплением микробов в

Таблица 1

Влияние меланина на динамику массы мышей (%) после фракционированного облучения в суммарной дозе 12 Гр

Группа	n	Сроки исследования, сут						
		исх	5	7	14	21	25	28
Контроль	18	100	100,0 ± 1,5	102,6 ± 6,3	94,7 ± 5,2	77,0 ± 11,6	81,4 ± 19,2	96,9 ± 5,9
Меланин 12,5 мг/100 мл с 1 по 30-е сут после облучения	18	100	103,0 ± 7,3	106,7 ± 5,9	98,0 ± 3,1	88,4 ± 11,5	87,9 ± 12,3	107,0 ± 5,2

Таблица 2

Сводные данные о влиянии меланина на частоту высеваемости микробов из мочи мышей после воздействия излучения в дозе 7,0 Гр

Группы	Срок обследования после облучения, сут	Число проб	Из них		% (+) проб ($M \pm m$)
			(+)	(-)	
Контроль облучения	6–8	73	11	62	$15,1 \pm 4,1$
	12–14	39	16	23	$41,0 \pm 7,9$
Меланин	6–8	115	16	99	$13,9 \pm 3,2$
	12–14	56	11	45	$19,6 \pm 5,3^*$
Биоконтроль	–	135	7	128	$5,2 \pm 1,9$

Примечание:

* – статистически значимые различия по сравнению с контролем облучения ($p = 0,02$)

различных органах, в том числе обсеменением почек и выделением микробов с мочой – бактериурией [13]. Данные наблюдения за развитием бактериурии у леченных меланином и контрольных животных представлены в табл. 2.

Видно, что по мере развития лучевой болезни число положительных посевов мочи мышей контрольной группы возрастало с $15,1 \pm 4,1$ % (6–8-е сут) до $41 \pm 7,9$ % (12–14-е сут). У интактных животных тот же показатель был существенно ниже и составлял в среднем $5,2 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$).

Частота высеваемости микробов из мочи леченных и контрольных мышей на 6–8-е сут была практически одинаковой ($13,9 \pm 3,2$ % и $15,1 \pm 4,1$ %). Однако в процессе продолжения лечения (12–14-е сут) у мышей, получавших меланин, число положительных проб было значительно меньше $19,6 \pm 5,3$ %, чем в группе сравнения – $41 \pm 7,9$ %. Эффект статистически значим ($p = 0,02$). Подавление меланином развития бактериурии после облучения может свидетельствовать о снижении выраженности эндогенной инфекции и тяжести течения ОЛБ.

Как было показано нами ранее на интактных животных [7], меланин обладает анксиолитическими свойствами. Это послужило основанием для изуче-

ния его действия у облученных мышей. При фракционированном рентгеновском облучении проведено определение выносливости к статической нагрузке, позволяющей оценить состояние функциональных систем организма, обеспечивающих нервно-мышечную регуляцию. Данные, представленные на рис. 4, показывают, что у мышей, получавших меланин, на 8-е и 15-е сут, когда суммарные дозы облучения составляли 6 Гр и 10 Гр, сила захвата была несколько выше, чем у контрольных. После достижения дозы 12 Гр различия нивелировались.

Результаты тестирования в «открытом поле» СДА, отражающей психоэмоциональный статус животных, приведены на рис. 5. Видно, что в процессе фракционированного облучения по мере накопления дозы все параметры заметно снижаются. У контрольных мышей при дозе 7 Гр (8-е сут) показатели общей реакции составляли $68,0 \pm 6,8$ % от исходных значений и далее снижались в среднем до $39,0 \pm 7$ % на 15-е сут при достижении дозы 12 Гр. Наиболее низкие значения зарегистрированы по тесту подъемов, уровень которых составил лишь $27,0 \pm 8,9$ % от исходного.

У облученных мышей на фоне поступления меланина наблюдалась аналогичная направленность изменений, несколько более выраженная на 15-е сут в

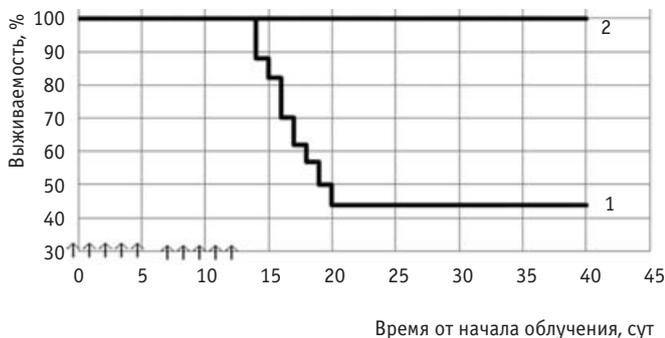


Рис. 3. Лечебный эффект меланина при фракционированном облучении (суммарная доза 10 Гр)

Примечание: ↑ – обозначено облучение по 1 Гр; контроль – 1; меланин – 2

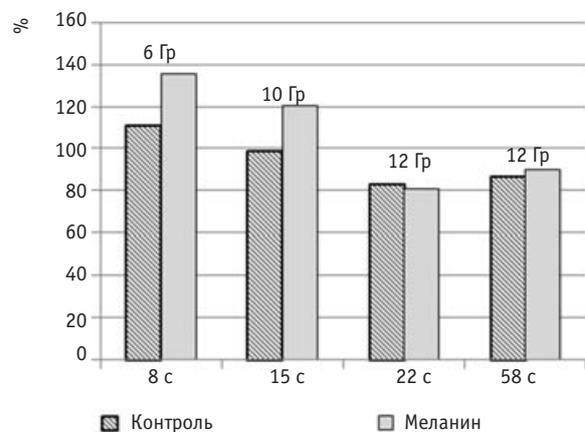


Рис. 4. Показатели силы захвата (%) мышей после фракционированного облучения

пролеченной группе. Однако достоверных различий зафиксировано не было. Такая реакция, по-видимому, может быть отражением анксиолитического действия меланина, проявляющегося и на интактных животных. На 42-е сут после 12-кратного облучения по 1 Гр в контрольной группе все изученные показатели оставались значительно ниже физиологической нормы и колебались в диапазоне 14–83 % от ее уровня. Самые высокие значения (83 ± 21 %) отмечены по частоте заглядываний в «норки». Применение меланина оказало выраженное влияние на скорость восстановления СДА. Число заглядываний в «норки», стоек, заходов в центр у леченых мышей практически соответствовало уровню фоновых значений. Количество пересеченных квадратов и суммарная активность составляли соответственно 83 ± 9 % и $89,6 \pm 5,0$ % (у контрольных облученных 53 ± 37 % и $55,5 \pm 7,9$ %; $p < 0,05$) от значения биологического контроля (см. рис. 5).

Ускорение восстановления ориентировочно-двигательных расстройств под действием меланина наблюдалось и при остром воздействии в дозе 6,5 Гр у мышей, перенесших ОЛБ. На 34-е сут после облучения суммарный показатель активности у пролеченных животных составлял 75,7 % ($94,6 \pm 6,7$), тогда как у контрольных только 42 % ($52,8 \pm 19,8$) ($p < 0,05$) от значений физиологической нормы (125 ± 8).

Таким образом, проведенные исследования расширяют существующие представления о противолучевых свойствах меланина. Совокупность имеющихся материалов позволяет констатировать, что лечебный эффект меланина при его курсовом приеме внутрь регистрируется при однократном и фракционированном облучении в диапазоне доз от СД₃₀ до СД₁₀₀, вызывающих костномозговую форму лучевого поражения. В отличие от многих классических противорадиационных средств, снижение дозы облучения до уровня среднелетальных и не смертельных не приводит к потере специфической активности меланина, а также к каким-либо проявлениям отягчающего действия [10]. Достаточно высокий (44 %) позитивный лечебный эффект, полученный при фракционированном воздействии, позволяет рассчитывать на успешность применения меланина в условиях облучения с малой мощностью дозы.

Анализ соматического состояния, оцениваемого по динамике прироста массы, выносливости к статической нагрузке, ориентировочно-двигательной активности, показывает, что у пролеченных меланином мышей общая астенизация выражена значительно слабее, чем у контрольных. Наблюдавшееся снижение частоты эндогенной инфекции, судя по тесту бактериурии, согласуется с опубликованными нами ранее данными о влиянии меланина на кровет-

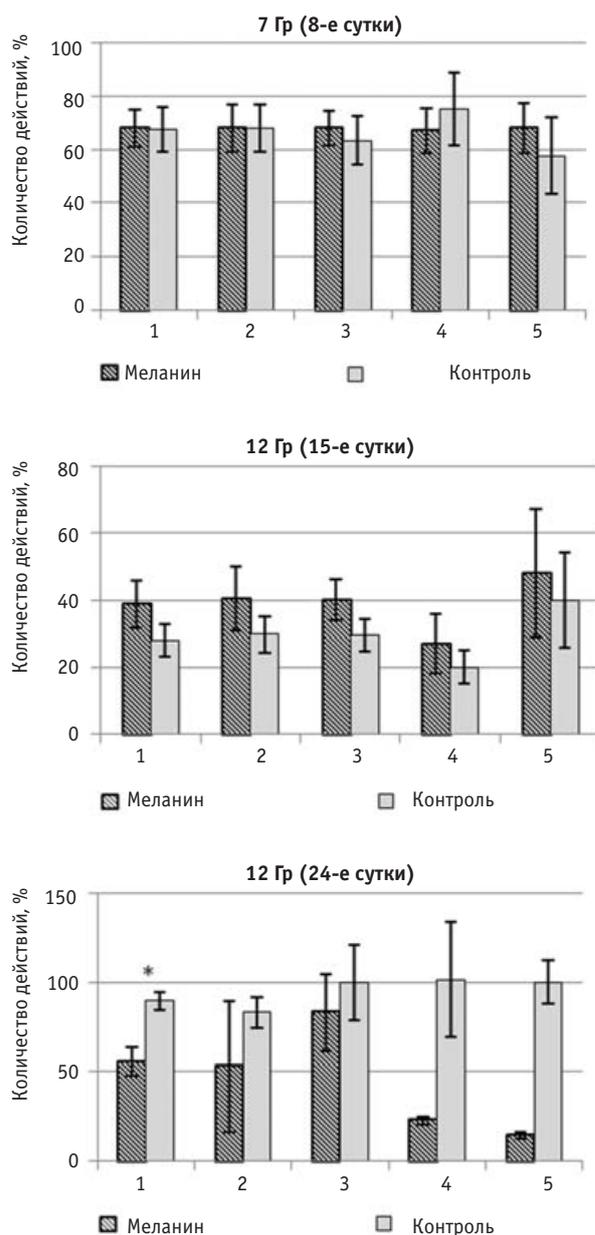


Рис. 5. Показатели ориентировочно-двигательной реакции (%) мышей после фракционированного облучения. Суммарная двигательная активность (1), пересечение квадратов (2), заглядывание в «норки» (3), подъемы (4), заходы в центр (5)
* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

ворение и состояние центральных органов иммунной системы [7, 10]. Вовлеченность иммунной системы в реакции на введение меланина отмечают и другие авторы [1, 14, 15].

Механизм действия меланина достаточно сложен и далек от окончательного понимания. Разнообразие его биологических свойств большинство исследователей связывают с выраженной антиоксидантной

активностью [1, 16 и др.]. Однако, по нашему мнению, противолучевые эффекты меланина объясняются не только этими свойствами. В отличие от подавляющего большинства известных антиоксидантов, меланин относится к высокомолекулярным соединениям, многие из которых обладают высокой противолучевой активностью [17–21]. Поэтому уместно предположить, что действие меланина определяется целым каскадом реакций, присущих различным природным и синтетическим полимерам, в ответ на их парентеральное введение. При пероральном пути поступления, в данном случае меланина, эти реакции выражены слабее, развиваются более медленно, растянуты во времени, в связи с чем для реализации и поддержания фармакологического эффекта требуется курсовое применение. Возможно это и обеспечивает более высокую эффективность при фракционированном облучении.

На сходство действия меланина и других высокомолекулярных соединений указывают наблюдающиеся у интактных мышей колебания содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, ядродержащих клеток в костном мозге, изменение массы селезенки и тимуса [7], стимуляция фагоцитоза и синтеза антител [15], индукция различных цитокинов, участвующих в регуляции иммунитета и гемопоэза [11, 22], и, как следствие, способность ускорять процессы пострadiационного восстановления в облученном организме.

Показано также, что меланин, как и другие высокомолекулярные соединения, снижает накопление радионуклидов [23–26].

Приведенные соображения не дают полного ответа на вопросы о механизме противолучевого действия меланина. В то же время выполненные исследования демонстрируют возможность его перорального использования для снижения тяжести и коррекции неблагоприятных эффектов, вызванных облучением в поражающих дозах.

Выводы

1. Водорастворимый фитомеланин обладает выраженным митигирующим действием при лучевом поражении, проявлением которого являются повышение выживаемости, положительные соматические и поведенческие эффекты.

2. Фитомеланин является веществом, перспективным для создания на его основе медицинского препарата для лечения лучевых поражений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жеребин Ю.М., Бондаренко Н.А., Макан С.Ю. и соавт. Фармакологические свойства меланиновых пигментов. // Доклады АН УССР, 1984, № 3, серия Б, С. 64–67.
2. Островский М.А., Донцов А.Е. Физиологические функции меланина в организме. // Физиология человека, 1985, 11, № 4, С. 670–678.
3. Kunwar A., Adhichary B., Jayakumar S. et al. Melanin a promising radioprotector: mechanisms of actions in mice model. // Toxicol. Appl. Pharmacol, 2012, 264, No. 2, P. 202–211.
4. Бердышев Г.Д. О защитном действии меланина при облучении мышей. // Радиобиология, 1964, 4, № 4, С. 644–645.
5. Schweitzer A.D., Revskaya E., Chu P. et al. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2010, 78, No. 5, P. 1494–1502.
6. Огарков Б.Н., Самусенок Л.В. Способ получения пигмента-красителя из растительного сырья. Патент RU 2215761 C09861, 2003.
7. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н. и соавт. Фармакологические свойства фитомеланина. // Медицина экстрем. ситуаций, 2014, № 4, С. 66–72.
8. Иванов А.А., Шальнова Г.А., Мальцев В.Н. и соавт. Бактериурия при экспериментальной острой лучевой болезни. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, 59, № 3, С. 12–15.
9. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстен Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высш. шк., 1991, 399 с.
10. Бушманов А.Ю., Иванов А.А., Андрианова И.Е. и соавт. Противолучевые свойства меланина. // Саратовский научно-мед. журнал, 2014, 10, № 4, С. 828–832.
11. Васин М.В. Средства, повышающие радиорезистентность организма (средства «биологической защиты»). // В кн. «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ, 2004, 1, С. 756–761.
12. Иванов А.А., Мальцев В.Н. Иммунная система. // В кн.: «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ, 2004, 1, С. 327–348.
13. Петров Р.В. Иммунология острого лучевого поражения. – М.: Атомиздат, 1962, 267 с.
14. Борщевская М.И., Васильева С.М. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов. // Вопросы мед. химии, 1999, 45, вып. 1, С. 13–24.
15. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка радиозащитного действия меланина на соматическое развитие при облучении в антенатальном периоде онтогенеза. //

- Радиация. биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 6, С. 684–689.
16. *Островский М.А., Донцов А.Е.* Физиологические функции меланина в организме. // Физиология человека, 1985, **11**, № 4, С. 670–678.
 17. *Жукова Н.А., Палыга Г.Ф., Максименко А.А.* Влияние полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (полиИ – полиЦ) и декстрансульфата (ДС) на радиорезистентность животных. // Радиация и организм, Обнинск, 1979, № 3, С. 16–19.
 18. *Li Yuhuan.* Radioprotective activity of Poly I: C. // Clin. J. Radiol. Med. Protect., 1982, 2, No. 4, P. 31–33.
 19. *Patchen M.L., MacVittie T.J., Jackson W.E.* Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR – 2721. // Radiat. Res., 1989, **117**, P. 59–69.
 20. *Андрианова И.Е., Андрущенко В.Н., Вернигорова Л.А. и соавт.* Экспериментальная разработка и внедрение в практику комплекса противолучевых средств и способа лечения массовых радиационных поражений. // Медицина экстрем. ситуаций, 1999, № 2, С. 52–58.
 21. *Ильин Л.А., Андрианова И.Е., Глушков В.А.* Изучение зависимости радиозащитной активности хитозана от его молекулярной массы. // Радиация. биология. Радиоэкология, 2004, **44**, № 2, С. 176–178.
 22. *El-Obeid A., Al-Harbi S., AL-Jomah N., Hassib A.* Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. // Phytomedicine, 2006, **13**, No. 5, P. 324–333.
 23. *Hampreys E.R., Howells G.R.* The effect of oral sodium alginate on the retention of radioactive barium in the rat. // Contamin. Radionucleid. Osteotrop. et Radioprot. Soc. Franc. Radioprot. 5^{ème} Congr. Int., Grenoble, 1971, Montrouge, 1971, P. 593–598.
 24. *Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю., Егоров В.Н.* Применение препаратов хитозана в качестве биологически активных добавок к пище. // Мед. аспекты радиац. и хим. безопасности. Материалы конференции – СПб., ВМА, 2001, С. 432–433.
 25. *Тарасенко Г.А.* Радиопротекторные и антиоксидантные свойства хитозана из панциря камчатского краба по отношению ^{40}K , ^{137}C и ^{203}Hg . // Новые перспективы в использовании хитина и хитозана. Материалы 5-й конференции. – М.: Изд. ВНИРО, 1999, С. 197–198.
 26. *Сенюк О.Ф., Горовой Л.Ф., Ковалев В.А. и соавт.* Особенности и возможность химической модификации поведенческих реакций в приподнятом крестообразном лабиринте хронически облученных мышей с различной генетически детерминированной радиочувствительностью. // Радиация. биология. Радиоэкология, 2013, **53**, № 2, С. 170–182.

Поступила: 23.04.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

А.В. Аклеев^{1, 2}, В.К. Иванов³, Т.Г. Сазыкина⁴, С.М. Шинкарев⁵
ПОСЛЕДСТВИЯ ЯДЕРНОЙ АВАРИИ НА АЭС «ФУКУСИМА-1»
(обзор доклада НКДАР ООН 2013 г.)

A.V. Akleyev^{1, 2}, V.K. Ivanov³, T.G. Sazykina⁴, S.M. Shinkarev⁵
Consequences of the Nuclear Accident at the “Fukushima-1” NPP
(Overview Issued by the UNSCEAR in 2013)

РЕФЕРАТ

Недавно НКДАР ООН обобщил информацию по уровням радиационного воздействия вследствие аварии на АЭС «Фукусима-1» в 2011 и 2012 гг., а также риску воздействия на здоровье человека и влиянию на биоту. В приложении к отчету представлены оценки доз и медицинских последствий для различных групп людей в Японии и, в меньшей степени, в соседних странах. Комитет проанализировал данные, предоставленные официальными государственными органами Японии и другими странами, международными организациями (МАГАТЭ, ВОЗ и др.), по уровням радиации и выпадения радиоактивных материалов в каждой префектуре Японии, концентрациям радионуклидов в продуктах питания, облучению населения и работников. При подготовке отчета Комитет использовал данные и литературу, опубликованные до октября 2012 г.

Отчет также содержит обзор хронологии аварии на АЭС «Фукусима-1», включая развитие событий на станции; характеристику выбросов радиоактивных материалов в атмосферу и в океан; предпринятые меры для защиты работников и населения от радиации; оценки доз облучения населения в первый год после аварии, прогноз формирования доз за следующие 10 лет и в течение всей жизни; оценки доз для работников, задействованных в аварийном реагировании и операциях по ликвидации последствий в течение периода с 11 марта 2011 г. до 31 октября 2012 г.; описание последствий для здоровья; оценки доз и эффектов для биоты, населяющей наземные и водные экосистемы (пресной и морской воды).

Ключевые слова: атомная электростанция, Фукусима-1, выбросы, дозы, биологические эффекты, биота

ABSTRACT

The UNSCEAR has recently summarized the overview data on the levels of radiation impacts resulting from the accident at the “Fukushima-1” NPP in 2011 and 2012, as well as on the risk of the development of radiation effects on human health and the impacts on the biota. In the annex to the overview, the dose estimates and the health effects for different population groups in Japan and, to a lesser degree, in the neighboring countries are presented. The Committee has analyzed a multitude of data sets provided by the official state organizations of Japan and other countries, and also the international organizations (IAEA, WHO, and other), on the levels of radiation exposure and deposition of the radioactive matter in each of the Japanese prefectures, concentrations of radionuclides in food products, exposures of the population and workers. In the process of the preparation of the overview, the Committee used the data and the literature published before October 2012.

The overview also contains a chronological description of events at the Fukushima-1 NPP, including the events unfolding at the power plant; classification of the releases of radioactive materials into the atmosphere and the ocean; the measures taken for protection of the workers and the population from radiation exposures; estimation of exposure doses received by the population over the first year after the accident, prognosis for dose formation during the next ten years and throughout life; estimation of doses for workers engaged in the elimination of the consequences of the accident and in the clean-up operations during the period from March 11, 2011, and from October 31, 2012; a description of the health outcomes; assessment of exposure doses and effects on the biota inhabiting the terrestrial and aquatic ecosystems (fresh water and sea water).

Key words: nuclear power plant, Fukushima-1, releases, doses, biological effects, biota

Введение

11 марта 2011 г. в 14.46 по местному времени вблизи острова Хонсю, Япония, произошло землетрясение магнитудой 9,0 баллов, вызвавшее разрушительное цунами, которое привело к значительному повреждению АЭС «Фукусима-1». Большое количество радиоактивных материалов было выброшено в атмосферу и в море. Предметом большой обеспокоенности государственных органов и общественности стали уров-

ни и эффекты радиационного воздействия, а также возможное облучение и риски для здоровья людей в будущем. Восстановительные работы в районах, наиболее пострадавших от аварии, а также мероприятия по ослаблению воздействия на окружающую среду и выведению атомной электростанция из эксплуатации продолжают до сего дня и потребуют мониторинга уровней радиационного воздействия и последствий для здоровья в течение длительного времени.

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск. E-mail: akleyev@urcrm.ru
² Челябинский государственный университет
³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба
⁴ НПО «Тайфун»
⁵ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine FMBA, Chelyabinsk, Russia. E-mail: akleyev@urcrm.ru
² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia
³ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia
⁴ Research and Production Association “Typhoon”, Obninsk, Russia
⁵ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

В результате землетрясения и цунами были выведены из строя стационарные посты автоматического мониторинга, и поэтому мониторинг до 29 марта проводился только с помощью мобильного оборудования. Мощности доз, измеренные в нескольких точках вокруг АЭС «Фукусима-1», резко увеличились в период с 12 марта до 20 марта, указывая на значительные выбросы радиоактивных материалов в атмосферу. Мониторинг продуктов питания и питьевой воды был начат 16 марта 2011 г. Выбранные продукты питания (молоко, овощи, крупы, мясо, рыба и т.д.), содержание радиоактивных материалов в которых превышало временные допустимые значения, установленные Министерством здравоохранения, труда и социальной защиты Японии от 17 марта 2011 г., были запрещены к продаже 21 марта 2011 г. и к употреблению 23 марта 2011 г.

Японские власти приняли решение о проведении ряда мер для защиты населения, в числе которых были незамедлительная и поздняя (упреждающая) эвакуация, укрытие в домах, запрет на употребление загрязненных продуктов питания (молоко, овощи, злаки, мясо, рыба и т.д.) и воды, профилактический прием стабильного йода. 16 июня 2011 г. правительство объявило о концепции «конкретных мест, рекомендованных к эвакуации», где оценочные эффективные дозы могли превышать 20 мЗв к концу первого года после аварии. 12 марта 2011 г. началось обследование жителей, включая эвакуированных, на предмет загрязнения кожи и одежды с применением счетчиков Гейгера–Мюллера. С 26 мая по 30 мая было проведено исследование уровней облучения щитовидной железы у 1080 детей в возрасте до 15 лет, проживающих в г. Кавамата, д. Итате и г. Иваки. Ни у одного из обследованных младенцев в возрасте до 1 года поглощенная доза на щитовидную железу не превышала 100 мГр.

13 марта было начато распределение стабильного йода для работников аварийно-спасательных служб, задействованных на АЭС «Фукусима-1». Работникам для минимизации вдыхания радиоактивных частиц и газов были выданы плотно прилегающие полнолицевые респираторы, а для минимизации облучения кожи – защитные комбинезоны, перчатки, обувь, хлопковые головные уборы и защитные каски.

Выбросы радионуклидов

Выбросы в атмосферу радиоактивных материалов происходили на протяжении длительного периода времени. Временная и пространственная характеристики выбросов были сложными. Выбросы начались 12 марта и на протяжении следующей недели их количество значительно варьировало, существенно увеличиваясь в связи с конкретными событиями на каждом энергоблоке (в том числе, взрывы водорода,

вентиляция и утечка радиоактивных материалов из реакторов и их защитных систем). После первой недели выбросы постепенно снизились. К началу апреля активность выбросов упала в тысячу и более раз по сравнению с предыдущим периодом, и они продолжались в течение многих недель. Выбросы происходили из разных точек, на разных высотах и с очень разными характеристиками, что повлияло на последующее распространение радионуклидов в атмосфере и их выпадение.

В основном опубликованные оценки по выбросам были сопоставимы. Оценки выбросов ^{131}I в основном находятся в диапазоне 100–500 ПБк, ^{137}Cs – от 6 до 20 ПБк. Эти количества составляют около 2–8 % от общего количества ^{131}I и около 1–6 % от общего количества ^{137}Cs в трех действующих реакторах на момент аварии. Также были сделаны многочисленные оценки временной структуры выброшенных радиоактивных материалов, в частности для ^{133}Xe , ^{131}I и ^{137}Cs .

Поведение радиоактивных материалов, выброшенных в атмосферу во время аварии на АЭС «Фукусима-1», определялось метеорологическими условиями и физическими характеристиками каждого выброса, такими как высота подъема, и тип выбрасываемого радиоактивного материала (газ или аэрозоль). Данные условия, которые существенно менялись на протяжении всего периода выбросов, определяли плотность загрязнения территорий. Большую часть периода, во время которого выбросы были наиболее крупными (с 12 марта по начало апреля 2011 г.), ветер дул по направлению к морю. Около 40 % и 30 % общих выбросов ^{131}I и ^{137}Cs , соответственно рассеялось над океаном [1]. Выбросы, в значительной степени обусловившие уровни загрязнения Японии, имели место 12, 14–16 и 20–23 марта 2011 г.

Радиоактивные материалы попадали в морскую среду прямым и непрямым путями. Прямой путь был обусловлен утечкой сильно загрязненной воды из траншеи за пределами энергоблока 2 в море, а также преднамеренным сбросом жидких радиоактивных отходов низкой активности из емкостей хранения. Данные емкости были опорожнены для последующего хранения сильно загрязненной воды, оставшейся в траншее. Дальнейшие прямые выбросы (например, в мае, июне и декабре 2011 г.) были незначительными по сравнению с выбросами, которые были отмечены в первый месяц после аварии. Непрямое попадание радиоактивных материалов в океан происходило двумя путями: а) за счет осаждения на поверхность океана материалов, выброшенных в атмосферу и рассеявшихся над океаном; б) за счет смыва в реки радиоактивных материалов, осевших на суше, и их дальнейшего перемещения в океан. До настоящего времени поступают сведения о продолжении поступления радионуклидов в морскую среду, которые, по видимому, обусловлены загрязненными грунтовыми

водами на территории АЭС «Фукусима-1». Текущие выбросы жидких радиоактивных материалов, вероятнее всего, не повлияют в значительной степени на оценку эффектов у людей и биоты, но мониторинг должен быть продолжен.

Оценки прямых выбросов в океан были выполнены на основе измеренных уровней радионуклидов в морской воде. Оценки непрямых выбросов были выполнены посредством моделирования рассеивания выброшенных в атмосферу радиоактивных материалов и показали большую по площади поверхность загрязнения океана. В целом, в наиболее загрязненных районах радиоактивные выпадения из атмосферы вносили наибольший вклад в уровни радиоактивного загрязнения до 26 марта 2011 г., а затем значительный вклад вносили прямые выбросы в океан.

Комитет сделал вывод о том, что общий прямой выброс ^{137}Cs в океан, вероятно, составил 3–6 ПБк, а ^{131}I был в три раза выше. Общее количество ^{137}Cs , поступившего в северную часть Тихого океана за счет выпадения из атмосферного воздуха, составило 5–8 ПБк, а ^{131}I – 60–100 ПБк. Определено, что около 5 % указанных радионуклидов выпали в радиусе 80 км от АЭС «Фукусима-1». Наибольшие выбросы имели место в течение последней недели марта и первой недели апреля 2011 г. вместе с прямыми выбросами, продолжавшимися в дальнейшем на значительно более низких и медленно снижающихся уровнях в течение многих недель. Радионуклиды стронция, плутония и других элементов были измерены в морской воде и/или в донных отложениях. Оценки прямых выбросов ^{90}Sr в океан, выполненных в работе Povines et al. [2], варьируют от 0,04 до 1 ПБк. Концентрация изотопов плутония в морской воде в целом находилась ниже предела детекции.

Пиковые концентрации радионуклидов отмечались вблизи АЭС «Фукусима-1» в конце марта и в начале апреля в более удаленных местах. Впоследствии концентрации радионуклидов постепенно снижались, и к августу радиоактивный йод не достигал определяемых уровней, а концентрации радиоцезия были около или ниже предела обнаружения даже в местах сброса технологической воды из очистных сооружений АЭС «Фукусима-1». Меньшее количество измерений других радионуклидов, включая ^{89}Sr и ^{90}Sr , в целом, показывало схожую картину, но с концентрациями на один или два порядка ниже, чем ^{137}Cs . Исключение касается концентраций ^{89}Sr и ^{90}Sr , измеренных в декабре 2011 г. после случайной утечки очищенной технологической воды, из которой был удален радиоактивный цезий. Повышенная концентрация изотопов стронция была кратковременной, и к январю 2012 г. она стала ниже концентрации ^{137}Cs .

Также были проведены измерения концентраций радионуклидов ^{131}I , ^{134}Cs и ^{137}Cs , радионуклидов стронция, плутония и америция в морских донных

отложениях. Максимальная концентрация ^{137}Cs (порядка 100 тыс. Бк/кг сухого веса) отмечалась в пределах порта АЭС «Фукусима-1», хотя в основном уровни были на много порядков ниже. Со временем концентрация в отложениях не снижалась так быстро, как в морской воде.

Оценка доз облучения населения

В отчете НКДАР ООН отмечено, что целью данного раздела исследований являлась оценка доз внешнего и внутреннего облучения населения. Все население Японии распределялось по трем возрастным группам: (1) дети в возрасте до 5 лет, (2) дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет и (3) взрослые в возрасте старше 18 лет. Для характеристики облучения первой, второй и третьей возрастных групп оценивались дозы для ребенка в возрасте 1 года, подростка в – 10 лет и взрослого в – 20 лет соответственно. Рассчитывались поглощенные дозы в отдельных органах: щитовидной железе, красном костном мозге, молочной железе, а также оценивались эффективные дозы. Расчеты доз проводились для нескольких периодов облучения: (а) первого года после аварии, (б) первых 10 лет и (в) в течение 80 лет, принятых в качестве средней продолжительности жизни у населения Японии.

В расчетах по оценкам доз рассматривались четыре пути облучения. Для внешнего облучения учитывалось излучение от (а) радиоактивного облака во время его прохождения через населенный пункт проживания и (б) радионуклидов, выпавших из облака на подстилающую поверхность. Для внутреннего облучения в расчет принималось поступление (а) ингаляционное во время прохождения радиоактивного облака и (б) пероральное с загрязненными продуктами питания. Наиболее биологически значимыми радионуклидами в отношении формирования внешних и внутренних доз облучения населения являлись ^{131}I , ^{134}Cs и ^{137}Cs .

В качестве исходных данных для оценки доз внешнего и внутреннего облучения жителей Японии использовались результаты измерений мощности дозы гамма-излучения в воздухе на высоте 1 м от земной поверхности, активности радионуклидов в выпадениях на подстилающую поверхность и на растительность, удельного содержания радионуклидов в продуктах питания, произведенных на загрязненной территории и т.д. Кроме того, для оценки доз внутреннего облучения особую ценность представляли результаты прямых измерений содержания ^{131}I в щитовидной железе, а также ^{134}Cs и ^{137}Cs в организме лиц из населения.

Как уже отмечалось, в первые несколько недель после аварии на АЭС «Фукусима-1» японскими специалистами было выполнено очень малое количество

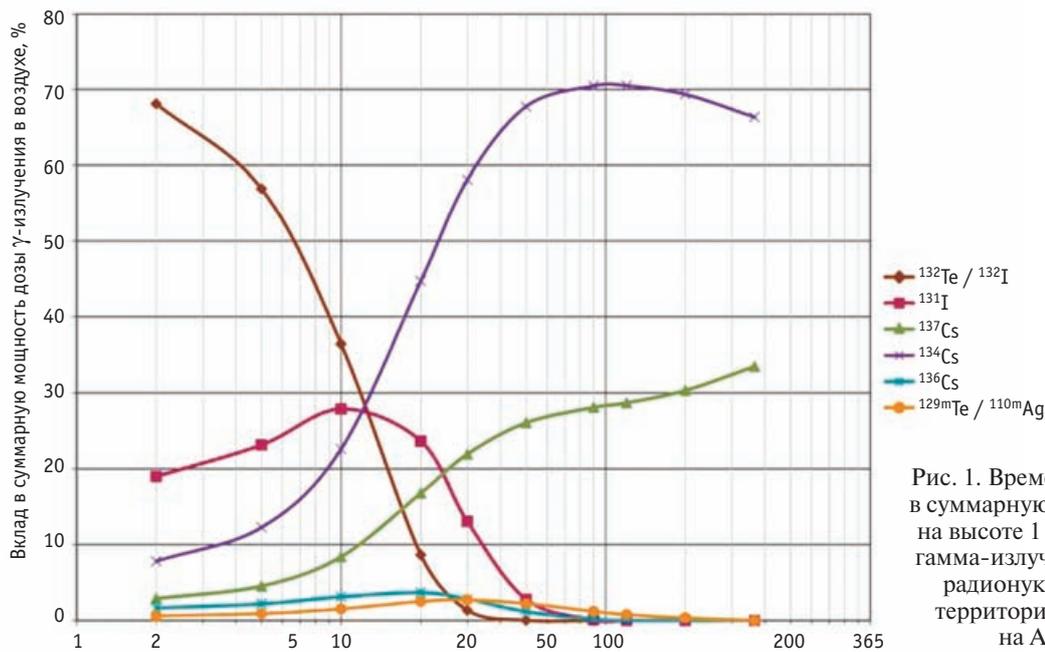


Рис. 1. Временная зависимость вклада в суммарную мощность дозы в воздухе на высоте 1 м от земной поверхности гамма-излучения наиболее значимых радионуклидов на загрязненной территории Японии после аварии на АЭС «Фукусима-1»

измерений содержания ^{131}I в щитовидной железе у жителей Японии. Общее количество прямых измерений ^{131}I в щитовидной железе у жителей Японии составило менее 2 тыс. человек, что совершенно несопоставимо с количеством обследованных жителей Белоруссии, Украины и России (около 400 тыс. жителей), выполненных в первые несколько недель после аварии на ЧАЭС в 1986 г. [3–6]. Поэтому столь малое число прямых измерений содержания ^{131}I в щитовидной железе было использовано только с целью верификации доз облучения щитовидной железы у жителей.

Методы, использованные для оценки доз внешнего облучения жителей Японии, были аналогичны методам, которые применялись для оценки доз внешнего облучения населения после аварии на ЧАЭС [7]. В этих расчетах учитывалась миграция радионуклидов во внешней среде, защитные свойства зданий, типовые режимы пребывания жителей на открытом воздухе и т.п. В первые недели и месяцы после аварии отмечалось существенное снижение мощности дозы γ -излучения в воздухе вследствие радиоактивного распада и процессов заглупления радионуклидов в почву. На рис. 1 приведена временная зависимость вклада в суммарную мощность дозы в воздухе на высоте 1 м от земной поверхности гамма-излучения наиболее значимых радионуклидов на загрязненной территории Японии в первый год после аварии. Следует отметить, что в первые 10 дней после аварии наибольший вклад в мощность дозы (35–70 %) на местности был обусловлен γ -излучением ^{132}Te и ^{132}I , а в последующий период, вплоть до конца первого года, ведущий вклад в мощность дозы вносило γ -излучение ^{134}Cs (30–70 %).

Выполнено моделирование переноса радионуклидов выброшенных из поврежденных реакторов в атмосфере и осаждение их на подстилающую поверхность. Модельные расчеты концентрации радионуклидов в воздухе использованы для оценок ингаляционного поступления радионуклидов в организм и соответствующих оценок доз внутреннего облучения с учетом зависимой от возраста скорости легочной вентиляции воздуха и дозовых коэффициентов расчета дозы внутреннего облучения при ингаляционном поступлении единичной активности соответствующего радионуклида [8–10].

Методы оценки доз внутреннего облучения при пероральном поступлении радионуклидов с продуктами питания и водой основывались на использовании данных об удельном содержании в них радионуклидов, зависимо от возраста типового суточного рациона, дозовых коэффициентов расчета дозы внутреннего облучения при пероральном поступлении единичной активности соответствующего радионуклида [10].

Для оценки доз облучения у населения Японии вся территория страны была разделена по географическому признаку на четыре региона, в каждом из которых принимались однородные условия формирования доз у его жителей:

- регион 1: населенные пункты в префектуре Фукусима, из которых население было эвакуировано в период от нескольких дней до нескольких месяцев после аварии;
- регион 2: остальная территория префектуры Фукусима, население которой не было эвакуировано;

- регион 3: шесть префектур (Мияги, Тотиги, Гумма, Ибараки, Иватэ и Чибо), соседних с префектурой Фукусима;
- регион 4: остальная территория Японии.

Как уже отмечалось ранее, оценки доз облучения жителей Японии проводились для трех временных периодов, при этом особое внимание уделялось оценкам уже полученных доз за первый год после аварии. Результаты расчета усредненных по отдельным территориям/префектурам эффективных и поглощенных доз в щитовидной железе за первый год после аварии для трех возрастных групп не эвакуированного населения Японии (регионы 2, 3 и 4) приведены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, для неэвакуированных жителей за первый год после аварии усредненные эффективные дозы не превышают 10 мЗв, а максимальные усредненные поглощенные дозы в щитовидной железе достигают 50 мЗв. При этом наибольшие дозы были у жителей из префектуры Фукусима в младшей возрастной группе, которую представляют дети в возрасте 1 года. Важно отметить, что в этой возрастной группе эффективные дозы превышают в 2 раза, а поглощенные дозы в щитовидной железе превышают в 3 раза соответствующие дозы облучения взрослых, проживающих в одном населенном пункте. Примечательно, что максимальные оценки усредненных эффективных доз облучения за первый год после аварии населения в регионе 3 (шесть префектур, соседних с префектурой Фукусима) сопоставимы с оценкой усредненного природного фона, составляющего для населения Японии эффективную годовую дозу, равную 2,1 мЗв. Для жителей из региона 4 (остальная территория Японии) эффективные дозы за первый год существенно меньше природного фона. Необходимо подчеркнуть, что в населенных пунктах с наибольшими значениями эффективных доз за первый год ведущая роль принадлежала внешнему облучению от выпавших на подстилающую поверхность радионуклидов, а на территориях с низкими уровнями эффективных доз основной вклад вносило внутреннее облучение за счет перорального поступления радиоактивных изотопов цезия.

Согласно проведенным расчетам оценки усредненных поглощенных доз в красном костном мозге

и в молочной железе за первый год после аварии для всех жителей региона 2 составили менее 6 мГр, а для всех жителей региона 3 эти величины не превысили 2 мГр.

Важно подчеркнуть, что приведенные в табл. 1 усредненные оценки доз по регионам могут существенно отличаться от усредненных оценок доз по отдельным населенным пунктам. Такое отличие обусловлено пространственной и временной вариативностью уровней выпадений радионуклидов на подстилающую поверхность и их концентраций в приземном слое воздуха в пределах рассматриваемого региона, спецификой местных погодных условий, вариативностью соотношения аэрозольной и газовой фракций радиоактивных изотопов йода в воздухе, принятым из-за отсутствия необходимых данных ряда предположений и допущений для моделирования условий облучения, которые могут отличаться от реализованных на практике, и т.д. Кроме того, еще большие отличия (до 10 раз) могут наблюдаться между оценками индивидуальных доз и усредненными оценками доз по отдельным населенным пунктам, что, прежде всего, вызвано отличием режима проживания, питания, уровня загрязнения пищевых продуктов для отдельных лиц от типовых, принятых при расчетах средних значений доз.

В отчете НКДАР ООН подробно проанализированы различные имевшие место сценарии эвакуации населения Японии вокруг АЭС «Фукусима-1». Выделено 12 сценариев, описывающих маршруты эвакуации 85 тыс. жителей из 20-километровой зоны в течение короткого периода времени (с 11 по 15 марта 2011 г.), обозначенных как «предварительная эвакуация». Идентифицированы 6 сценариев, описывающих эвакуацию около 10 тыс. жителей с территорий, расположенных за 20-километровой зоной, проведенную в период с конца марта по июнь 2011 г. Эти сценарии обозначены как «добровольная эвакуация». Результаты расчета усредненных по населенным пунктам эффективных доз и поглощенных доз в щитовидной железе за первый год после аварии для трех возрастных групп эвакуированного населения приведены в табл. 2. Согласно данным, приведенным в табл. 2, оценки усредненных по населенным пунктам эффективных доз находятся в интервале от

Таблица 1

Расчетные усредненные эффективные дозы и поглощенные дозы в щитовидной железе за первый год после аварии для трех возрастных групп неэвакуированного населения Японии по отдельным территориям/префектурам

Регион	Эффективная доза (мЗв)			Поглощенная доза в щитовидной железе (мГр)		
	Взрослый	Подросток 10 лет	Ребенок 1 год	Взрослый	Подросток 10 лет	Ребенок 1 год
Регион 2	1,0–4,3	1,2–5,9	2,0–7,5	7,8–15	15–31	33–52
Регион 3	0,2–1,4	0,2–2,0	0,3–2,5	0,6–5,1	1,3–9,1	2,7–15
Регион 4	0,1–0,3	0,1–0,4	0,2–0,5	0,5–0,9	1,2–1,8	2,6–3,3

Таблица 2

Усредненные по населенным пунктам расчетные эффективные дозы и поглощенные дозы в щитовидной железе за первый год после аварии для трех возрастных групп эвакуированного населения

Возрастная группа	Предупредительная эвакуация			Добровольная эвакуация		
	До и во время эвакуации	В пункте эвакуации	Суммарно за первый год	До и во время эвакуации	В пункте эвакуации	Суммарно за первый год
Эффективная доза, мЗв						
Взрослый	0–2,2	0,2–4,3	1,1–5,7	2,7–8,5	0,8–3,3	4,8–9,3
Подросток 10 лет	0–1,8	0,3–5,9	1,3–7,3	3,4–9,1	1,1–4,5	5,4–10
Ребенок 1 год	0–3,3	0,3–7,5	1,6–9,3	4,2–12	1,1–5,6	7,1–13
Поглощенная доза в щитовидной железе, мГр						
Взрослый	0–23	0,8–16	7,2–34	15–28	1–8	16–35
Подросток 10 лет	0–37	1,5–29	12–58	25–45	1,1–14	27–58
Ребенок 1 год	0–46	3–49	15–82	45–63	2–27	47–83

нескольких мЗв до значений чуть более 10 мЗв для жителей всех возрастных групп и всех рассмотренных сценариев эвакуации. Соответствующие усредненные оценки поглощенных доз в щитовидной железе достигают 35 мГр у взрослых и 80 мГр у детей в возрасте до 1 года. Согласно выполненным расчетам, оценки усредненных поглощенных доз в красном костном мозге и молочной железе за первый год после аварии для жителей, эвакуированных из 20-километровой зоны, находятся в интервале от 0,6 мГр до 7 мГр, а для жителей, эвакуированных в более позднее время с территорий, расположенных за 20-километровой зоной, варьируют в интервале от 4 мГр до 10 мГр.

Отдельный интерес представляет оценка вклада в поглощенную дозу в щитовидной железе внутреннего облучения от короткоживущих радиоизотопов йода ^{132}I и ^{133}I . Обычно его выражают отношением поглощенной дозы в щитовидной железе от короткоживущих изотопов йода к поглощенной дозе в щитовидной железе от ^{131}I . Предполагается, что в оценках поглощенных доз в щитовидной железе этот вклад учтен, однако в явном виде оценки этого вклада для населения в отчете НКДАР ООН отсутствуют. Поэтому представляет интерес получение реалистичных оценок упомянутого вклада. Как известно, короткоживущие изотопы йода вносят наибольший вклад в случае ингаляционного поступления в организм радиоактивного йода по сравнению с его пероральным поступлением. С учетом сезона, когда произошла авария, принятых контрмер и реакции населения, следует ожидать, что ингаляционное поступление радиоактивных изотопов йода для значительной части населения было ведущим. Согласно публикации [11], для основных выбросов в атмосферу, происшедших 15 марта 2011 г., оценки вклада короткоживущих изотопов йода в щитовидную железу находятся в пределах 15 % дозы облучения щитовидной железы от ^{131}I для лиц из населения с доминирующим ингаляционным путем поступления радиойода в организм. При этом

относительная значимость облучения щитовидной железы от ^{132}I , образованного из ^{132}Te , поступившего в организм, больше примерно в пять раз по сравнению с облучением от ^{133}I .

При сопоставлении оценок вклада короткоживущих изотопов йода в дозу облучения щитовидной железы у населения после аварии на ЧАЭС и на АЭС «Фукусима-1» необходимо отметить, что этот вклад для подавляющего большинства жителей на загрязненных после Чернобыльской аварии территориях, был значительно ниже и, как правило, не превышал 1–2 % [12]. Низкий вклад короткоживущих изотопов йода в облучение щитовидной железы объясняется тем, что в 1986 г. основным путем поступления радиоактивного йода населению было потребление свежего молока от коров, содержащихся на пастбищах. Поступление населению радиоактивного йода с загрязненным молоком после аварии на ЧАЭС привело к многократно более высоким значениям поглощенных доз в щитовидной железе от ^{131}I (до 50 Гр) [13]. После аварии на АЭС «Фукусима-1» таких высоких доз у населения не было, прежде всего потому, что сразу же были наложены строгие ограничения на потребление продуктов питания, в том числе и молока местного производства. Диета населения Японии также существенно отличается от таковой у населения СССР.

Для неэвакуированных жителей из регионов 2, 3 и 4 в табл. 3 выполнено сопоставление оценок, усредненных по отдельным территориям/префектурам эффективных доз за первый год после аварии, а также первые 10 и 80 лет после аварии для трех возрастных групп. Из табл. 3 следует, что в пределах одного региона и одного периода облучения различия в эффективных дозах у жителей не превышают двух раз, достигая наибольших уровней у детей в возрасте 1 года. При сопоставлении оценок эффективных доз за различные периоды времени можно отметить, что дозы за первые 10 лет примерно в 2 раза выше, чем

Таблица 3

Усредненные по отдельным территориям/префектурам расчетные эффективные дозы за первый год после аварии, первые 10 и 80 лет после аварии для трех возрастных групп неэвакуированного населения Японии

Возрастная группа (по состоянию на 2011 г.)	Усредненная по отдельным территориям/префектурам эффективная доза, мЗв		
	Регион 2	Регион 3	Регион 4
Первый год после аварии			
Взрослый	1,0–4,3	0,2–1,4	0,1–0,3
Подросток 10 лет	1,2–5,9	0,2–2,0	0,1–0,4
Ребенок 1 год	2,0–7,5	0,3–2,5	0,2–0,5
Первые 10 лет после аварии			
Взрослый	1,1–8,3	0,2–2,8	0,1–0,5
Подросток 10 лет	1,3–12	0,3–4,0	0,1–0,6
Ребенок 1 год	2,1–14	0,3–6,4	0,2–0,9
Первые 80 лет после аварии			
Взрослый	1,1–11	0,2–4,0	0,1–0,6
Подросток 10 лет	1,4–16	0,3–5,5	0,1–0,8
Ребенок 1 год	2,1–18	0,4–6,4	0,2–0,9

за первый год облучения, а дозы за 80 лет с момента аварии в три раза превосходят дозы за первый год после аварии. Необходимо констатировать, что при прогнозе доз облучения за 10 и 80 лет после аварии не рассматривались никакие контрмеры, которые могут привести к снижению будущего уровня облучения, поскольку эффективность таких мер в Японии к моменту подготовки отчета НКДАР ООН еще не была оценена.

В табл. 4 приведены результаты оценки коллективных эффективных и поглощенных доз в щитовидной железе для населения Японии за различные периоды времени после аварии. Ведущий вклад в коллективные эффективные дозы вносит внешнее облучение от ^{134}Cs и ^{137}Cs и внутреннему облучению от их перорального поступления. Доминирующий вклад в формирование коллективных поглощенных доз в щитовидной железе за различные периоды времени вносило внутреннее облучение щитовидной железы вследствие ингаляционного и перорального поступления ^{131}I в организм. Сравнение приведенных в табл. 4 оценок коллективных доз облучения населения Японии после аварии на АЭС «Фукусима-1» с оценками коллективных доз облучения жителей европейских стран после аварии на ЧАЭС [7] показало, что коллективная эффективная доза облучения населения Японии за 80 лет составляет 10–15 % от соответствующей дозы облучения жителей европейских стран. Аналогичное сравнение коллективных погло-

щенных доз в щитовидной железе свидетельствовало, что значение коллективной эффективной дозы облучения населения Японии составляет около 5 % от соответствующей дозы облучения жителей европейских стран.

На основе анализа публикаций с оценками доз облучения населения соседних с Японией стран, а также остальных стран, где проводились измерения параметров радиационной обстановки после аварии на АЭС «Фукусима-1» в отчете НКДАР ООН сделан вывод, что усредненные оценки эффективных доз облучения населения других стран за первый год после аварии составили менее 0,01 мЗв.

Важной проверкой состоятельности принятых предположений и допущений при проведении расчетов доз является возможность сопоставить оценки доз для жителей одного населенного пункта, выполненных по моделям, с результатами индивидуальных измерений. Необходимо отметить, что расчеты доз внутреннего облучения населения, проживающего в префектуре Фукусима и соседних с ней префектурах, были выполнены по биокинетическим моделям, предполагающим значимую пероральную компоненту поступления радиоактивных изотопов йода и цезия в организм. По-видимому, принятое предположение оказалось весьма консервативным, поскольку сравнение доз для одних и тех же жителей, рассчитанных по моделям миграции радионуклидов во внешней среде и полученных на основе результа-

Таблица 4

Расчетные коллективные эффективные дозы и коллективные поглощенные дозы в щитовидной железе для населения Японии за различные периоды времени после аварии

Доза	Временной период		
	Первый год после аварии	10 лет после аварии	80 лет после аварии
Коллективная эффективная доза, тысячи чел.-Зв	18	36	48
Коллективная поглощенная доза в щитовидной железе, тысячи чел.-Гр	82	100	112

тов измерения содержания радионуклидов в организме, показало значительное завышение оценок доз, рассчитанных по моделям миграции: в 3–5 раз по поглощенным дозам в щитовидной железе от ^{131}I и до 10 раз по эффективным дозам внутреннего облучения от инкорпорированных радиоактивных изотопов цезия ^{134}Cs и ^{137}Cs . Таким образом, следует ожидать, что представленные в отчете НКДАР ООН оценки усредненных по отдельным населенным пунктам/территориям/префектурам эффективных доз (в части вклада в дозу инкорпорированных изотопов цезия) и поглощенных доз в щитовидной железе у населения регионов 1, 2 и 3 являются завышенными.

Медицинские последствия аварии на АЭС «Фукусима-1» для населения

В приложении А отчета НКДАР ООН представлен комментарий относительно непосредственных и долгосрочных медицинских последствий аварии на атомной электростанции (АЭС) «Фукусима-1» для населения Японии и персонала АЭС. НКДАР ООН подчеркивает, что при оценке медицинских последствий аварии необходимо учитывать, что действие атомной радиации происходило на фоне предшествовавших аварии землетрясения и цунами.

Непосредственно после Фукусимской аварии последствия для здоровья населения в виде детерминированных эффектов не наблюдались и в долгосрочной перспективе также не ожидаются, так как дозы населения были существенно ниже пороговых доз для таких эффектов. В краткосрочной перспективе наиболее важные и выраженные эффекты данной радиационной аварии могут проявляться психо-социальными реакциями у населения, учитывая эффекты воздействия цунами, землетрясения, эвакуации людей и их страх перед радиацией. Эвакуация вызвала непосредственное ухудшение здоровья наиболее уязвимых групп: более 50 госпитализированных пациентов умерли во время или вскоре после эвакуации; более 100 пожилых людей умерли в последующие месяцы.

Для большинства японских жителей дополнительное облучение в течение первого года после аварии на АЭС «Фукусима-1» было порядка или ниже фонового облучения от естественных источников излучения. Как отмечалось, дозы облучения населения были сформированы двумя основными компонентами: (а) дозы внешнего облучения и внутреннего облучения от инкорпорированных радиоизотопов цезия, обе относительно гомогенные по всему телу; (б) поглощенные дозы в щитовидной железе.

Сóлидные раки. По оценкам НКДАР ООН, средние по населенным пунктам эффективные дозы взрослых за первый год после аварии составляют около 10 мЗв. Возможно, 15 тыс. человек в самых вы-

соких дозовых группах получили средние пожизненные эффективные дозы около 25 мЗв. Прямых эпидемиологических доказательств увеличения частоты всех солидных раков в совокупности среди взрослого населения при равномерном облучении всего тела с эффективными дозами менее 100 мЗв очень мало, и при таких уровнях облучения риски могут быть оценены, например, с использованием линейной модели «доза–эффект».

Рак щитовидной железы. Для взрослого населения в областях, которые не были эвакуированы, средние по районам поглощенные дозы на щитовидную железу составили менее 20 мГр. Щитовидная железа у взрослых не особенно чувствительна к таким дозам. Для годовалых младенцев средние по населенным пунктам поглощенные дозы на щитовидную железу составили 80 мГр и меньше. Приблизительно 35 тыс. детей в возрасте 0–5 лет жили в районах, где средняя поглощенная доза на щитовидную железу была 45–55 мГр. Ранее НКДАР ООН уже оценивал радиационный риск рака щитовидной железы [14] – при поглощенной дозе 200 мГр в возрасте 10 лет пожизненный риск рака щитовидной железы удваивался. Приняв оценку дозы на щитовидную железу 50 мГр для младенцев и предполагая линейную модель «доза–эффект» для меньших доз, для относительного пожизненного радиационного риска рака щитовидной железы может быть получено значение около 1,3. Такое увеличение должно быть заметным при учете повышения заболеваемости за счет высокой чувствительности скрининга и других факторов, несмотря на то, что увеличение заболеваемости будет проявляться, по большей части, спустя несколько десятилетий после облучения. Менее 1 тыс. детей, возможно, получили дозы свыше 100 мГр, вплоть до 150 мГр. Риск рака щитовидной железы для этой группы может быть увеличен.

Лейкозы. Средние по населенным пунктам поглощенные дозы на красный костный мозг годовалых детей составили до 10 мГр. Приблизительно 18 тыс. детей младше 5 лет проживали в районах, где средние поглощенные дозы на красный костный мозг составляли 4–6 мГр. Радиационно-индуцированный риск лейкозов после облучения в младенчестве проявляется уже в детском возрасте. Поглощенная доза 26 мГр на красный костный мозг увеличивает риск с фонового значения 0,03 до 0,05 % [15]. Учитывая уровни облучения, риски и размер облученной группы, какого-либо заметного увеличения заболеваемости лейкозами у детей не ожидается.

Рак молочной железы. Средние по населенным пунктам или районам поглощенные дозы на молочную железу у девочек составили до 20 мГр. Ранее НКДАР ООН оценивал пожизненный риск рака молочной железы для женского населения Японии от поглощенной дозы на молочную железу 100 мГр как

~0,3 % [16]. В некоторых исследованиях радиационный риск рака молочной железы при облучении в детском возрасте был в 3–5 раз выше, чем при облучении взрослых [17]. Сравнивая с фоновым риском рака молочной железы 5,5 % [15], какого-либо заметного увеличения заболеваемости раком молочной железы из-за радиоактивного облучения Комитет не ожидает.

Рак в детском возрасте при внутриутробном облучении. Средние по населенному пункту дозы на матку беременных женщин, эвакуированных из районов с высокими плотностями выпадения, составили до 9 мГр. Возможно, небольшое число беременных женщин получили дозы на матку приблизительно до 20 мГр, однако, из-за их небольшого числа, какого-либо заметного увеличения заболеваемости лейкозами и солидными раками у детей не ожидается. Перинатальное облучение в таких малых дозах, как ожидается, не приведет к увеличению частоты спонтанных аборт, перинатальных смертей, врожденных пороков или когнитивных нарушений.

Медицинские последствия аварии на АЭС «Фукусима-1» для персонала

С 11 марта 2011 г. по ноябрь 2012 г. среди работников АЭС «Фукусима-1» было зарегистрировано семь смертей, заведомо не связанных с радиационным воздействием. Случаев острого лучевого синдрома не наблюдалось, т. к. дозы облучения на все тело у аварийных рабочих были ниже порога дозы. Приблизительно 17,5 тыс. таблеток стабильного йода (по 50 мг йодида калия) были розданы 2 тыс. аварийных рабочих. Побочных эффектов от приема таблеток не наблюдалось даже при приеме более 20 таблеток в течение 14 дней.

Эффективные дозы, полученные большинством рабочих АЭС «Фукусима-1» (99,3 %) в результате аварии, составили менее 100 мЗв со средним значением приблизительно 10 мЗв. Риск развития радиационно-индуцированного рака для этих рабочих мал.

Группа из 160 рабочих получила эффективную дозу, равную или более 100 мЗв, в основном за счет внешнего облучения. Средняя эффективная доза в этой группе составила приблизительно 130 мЗв. С учетом тринадцати рабочих с большими дозами на щитовидную железу, для группы из 173 рабочих средняя эффективная доза увеличится приблизительно до 140 мЗв. Приблизительно 2–3 дополнительных случая рака могут в среднем произойти в этой группе в дополнение к 70 ожидаемым фоновым событиям. Увеличение частоты рака за время жизни облученных лиц не будет заметным, потому что варибельность частоты рака в группах такого размера значительно больше.

Приблизительно 2 тыс. рабочих (с июня 2013 г.) получили дозы на щитовидную железу, превышающие 100 мГр со средней дозой порядка 400 мГр. Вопрос о том, повышен ли риск рака щитовидной железы после облучения во взрослом возрасте в интервале от 100 мГр до 1000 мГр, является предметом споров. При ультразвуковом обследовании этих рабочих число выявленных случаев рака щитовидной железы будет значительно превышать число, ожидаемое на основе известных показателей заболеваемости для населения, не проходившего такого обследования. Однако какого-либо заметного увеличения частоты рака щитовидной железы из-за радиоактивного облучения не ожидается. По оценкам, 13 рабочих ТЕРСО получили ожидаемые поглощенные дозы на щитовидную железу в диапазоне 2–12 Гр со средним значением приблизительно 5 Гр. Вероятность возникновения избыточных случаев рака щитовидной железы за время жизни этих 13 рабочих невысокая, потому что рак щитовидной железы является редким событием даже после высоких уровней облучения.

Гипотиреоз является поздним детерминированным эффектом, наблюдаемым после дистанционной лучевой терапии шеи и после процедур радионуклидной терапии с ^{131}I , что приводит к дозам облучения порядка нескольких Гр. Учитывая величину присутствующей дозы неопределенности, Комитет не может исключить возможность гипотиреоза среди наиболее облученных рабочих.

При уровнях дозы, полученных группой рабочих с самыми высокими эффективными дозами, проявление избыточной заболеваемости болезнями системы кровообращения маловероятно [18].

Не исключается, что β -излучение вносило существенный вклад в дозу облучения хрусталика глаза у рабочих. Недавно МКРЗ опубликовала отчет о тканевых реакциях и предложила пороговый уровень поглощенной дозы в хрусталике 500 мГр для помутнения хрусталика и катаракты [18]. Однако неопределенности пороговых доз и зависимость «доза–эффект» для катаракт остаются значительными.

Начальные наблюдения обнаружили серьезные психологические последствия землетрясения, цунами и аварии на АЭС «Фукусима-1» для аварийных работников [19]. У рабочих АЭС «Фукусима-1» и «Фукусима-2» спустя 2–3 месяца после аварии наблюдался психологический дистресс. Эти медицинские последствия не должны приписываться радиационному облучению, так как могли быть вызваны многими другими причинами.

Таким образом, доклад 2013 г. НКДАР ООН констатирует, что радиационные риски всех солидных раков среди населения не наблюдаемы, но могут быть оценены с использованием линейной модели «доза–эффект». Относительный пожизненный радиационный риск рака щитовидной железы оцени-

вается величиной 1,3 и может быть замечен при правильном учете коэффициента скрининга. Комитет не может исключить возможность гипотиреоза среди наиболее облученных рабочих. Наблюдаемые психологические последствия землетрясения, цунами и аварии не должны приписываться радиационному воздействию.

Оценки доз на морскую биоту

Наряду с оценками радиологического воздействия аварии на АЭС «Фукусима-1» на персонал и население, НКДАР ООН выполнил оценки дозовых нагрузок на природные экосистемы, включая оценки доз на биоту прибрежных морских вод, загрязненных радиоактивными сбросами и выпадениями.

Данные, предоставленные для оценок доз на морскую биоту. Оценки доз облучения морской биоты в прибрежных районах, подвергшихся радиоактивным сбросам с аварийной АЭС «Фукусима-1» и выпадением радионуклидов из атмосферы, в основном базировались на обширной базе данных измерений радиоактивности морской среды и биоты, официально предоставленной в НКДАР ООН правительством Японии. Данные охватывали период с 10 мая 2011 г. по 12 августа 2012 г. База данных была сформирована из материалов ряда японских организаций (TEPCO, MEXT, NIRS и др.) по мониторингу морской воды, седиментов, биоты. В ней представлены результаты измерений проб морской воды, седиментов, различных видов морской биоты (рыбы разных видов, водоросли, промысловые беспозвоночные). В основном, она включает результаты анализа проб на содержание ^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs , а также по ^{90}Sr и другим радионуклидам. В базе данных содержится информация по радиоактивному загрязнению более 6 тыс. проб морской воды, около 500 проб седиментов и около 5 тыс. измерений морской биоты, охватывающих более 200 различных видов морских организмов (рыбы, ракообразные, моллюски, водоросли и др.). Зона мониторинга охватывает районы между 35° – 40° с.ш. и 140° – 145° в.д.

Оценки доз на морскую биоту были выполнены экспертами НКДАР ООН для переходного периода после начала радиоактивных сбросов (первые 2 мес) и более позднего периода (до середины августа 2012 г.).

Методология оценок доз на морскую биоту. Методология оценок доз на биоту включает следующие этапы: 1) выбор ключевых референтных видов биоты и радионуклидов для анализа; 2) определение с помощью измерений или моделирования активности радионуклидов в организмах биоты, воде и седиментах; 3) расчет мощностей доз внутреннего и внешнего облучения референтных организмов морской биоты с использованием известных коэффициентов дозового преобразования (dose conversion coefficients – DCCs).

Оценки доз на морскую биоту, выполнялись с использованием компьютерной программы ERICATool [20], разработанной на базе международного проекта ЕС ERICA. Полученные значения мощностей доз сравнивались с референтными уровнями облучения, которые обсуждались в приложениях к отчетам НКДАР ООН 1996 и 2008 гг. [21, 22] и в публикациях МКРЗ [23]. НКДАР ООН использовал следующие референтные уровни мощностей доз для заключений о возможности проявления радиационных эффектов у разных групп водной биоты. Вредные радиационные эффекты для водной биоты на популяционном уровне при хроническом облучении с максимальной мощностью дозы для отдельных особей популяции не выше 400 мкГр/ч не ожидаются [22]. Кроме данного порогового уровня для целей защиты окружающей среды в публикации МКРЗ [23] были предложены более детальные референтные уровни (derived consideration reference levels – DCRLs) для разных типов биоты, характеризующихся разной радиочувствительностью: 40 мкГр/ч для рыб; 400 мкГр/ч для водных беспозвоночных.

Оценки доз на морскую биоту в переходный период аварии. Реконструкция динамики дозовых нагрузок на морскую биоту в переходный период аварии (до 10 мая 2011 г.) проводилась для одного из наиболее загрязненных участков – южного сбросного канала блоков 5 и 6 АЭС, где были зарегистрированы высокие уровни загрязнения вод. Радиоэкологическая ситуация в ранний период аварийных сбросов была реконструирована с помощью моделей на основе данных о динамике радиоактивности воды; в оценках были использованы результаты моделирования с помощью моделей D-DAT и ECOMOD [24].

Динамика мощности поглощенной дозы для разных типов морской биоты, обитающей в сбросном канале АЭС, представлена на рис. 2. Показаны результаты, полученные по динамической модели ECOMOD, учитывающей постепенность накопления радионуклидов в рыбе; для сравнения даны значения дозовых нагрузок, полученных с помощью равновесной модели, предполагающей мгновенное установление равновесного распределения радиоактивности между водой и биотой.

Мощность дозы облучения рыбы достигала 140 мкГр/ч (3,3 мГр/сут) в первый месяц с начала сбросов, что соответствует накопленной дозе 0,32 Гр за год. Для макроводорослей в сбросном канале мощности дозы были выше, чем для рыб, и в максимуме превышали 20 мГр/ч (около 500 мГр/сут) с доминантным вкладом ^{137}I , после 23-го дня уровни облучения макроводорослей стали быстро снижаться. Годовая аккумулированная доза для макроводорослей сбросного канала была оценена в 7 Гр. Оценки по динамическим моделям дали более низкие значения аварийного пикового облучения рыб по сравнению

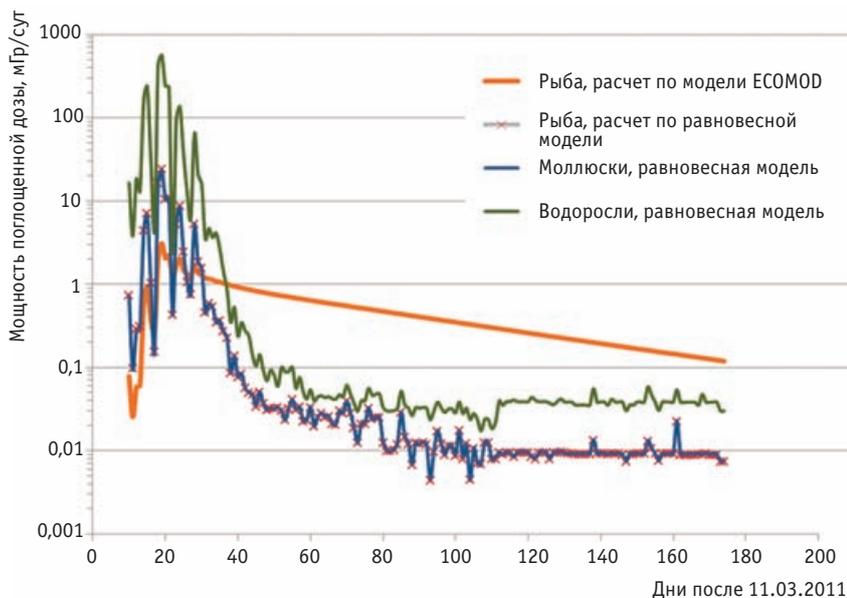


Рис. 2. Мощности поглощенных доз на морскую биоту в южном сбросном канале АЭС «Фукусима-1», реконструированные с помощью модели ECOMOD и модели равновесного накопления радионуклидов

с равновесной моделью в связи с отставанием накопления радионуклидов в рыбе по сравнению с динамикой загрязнения воды, и более высокие оценки в последующий период в связи с запаздыванием выведения радионуклидов из тканей рыб.

Сравнение с пороговыми уровнями облучения показало, что оцененные мощности дозы были ниже уровней, где могли проявиться радиационные эффекты на уровне популяций, за исключением относительно кратковременного периода облучения водорослей вблизи места сбросов радиоактивных вод.

Оценки доз на морскую биоту в более поздний поставарийный период (до середины августа 2012 г.). Для периода с 10 мая по 12 августа 2012 г. расчет доз на различные виды биоты производился на основании фактических данных измерений радиоактивного загрязнения морской среды и биоты. В этот период радиоактивное загрязнение рыб и другой морской биоты было обусловлено в основном радионуклидами ^{134}Cs , ^{137}Cs , соотношение которых первоначально было приблизительно 1:1. Активности радионуклидов цезия в морских организмах, представленные в базе данных, варьировали в широких пределах от нескольких Бк/кг до уровней выше 1000 Бк/кг. Согласно авторским оценкам, из проб морской биоты около 65 % имели активность по сумме ^{134}Cs , ^{137}Cs не выше 100 Бк/кг (разрешенный предел в Японии) и лишь 2 % проб – выше 1000 Бк/кг. Среди представителей ихтиофауны наиболее высокие уровни радиоактивного загрязнения регистрируются у донных рыб, таких как терпуг японский, различные виды камбалы, палтусы, морские окуни. Радиоактивное загрязнение коммерческих морских беспозвоночных было ниже, чем в донных рыбах, и обычно не превышало допустимый предел по японскому нормативу.

Характерной особенностью радиоэкологической ситуации в морских районах, прилегающих к зоне аварии, является отсутствие снижения радиоактивного загрязнения рыб во времени в период, представленный в базе данных (до середины 2012 г.).

НКДАР ООН отмечает, что радиоактивные сбросы в морскую среду проводятся продолжительное время и после периода, охваченного официально предоставленной базой данных, и что также необходимы дальнейшие исследования.

Наиболее высокие мощности дозы на биоту, скомпилированные из средних значений загрязнения по всем видам биоты, находились в диапазоне 0,1–0,25 мГр/ч, что ниже референсных уровней хронического облучения. Таким образом, детерминированные эффекты радиации со стороны популяций морской биоты маловероятно. Максимальные мощности дозы облучения, полученные на основе данных о загрязнении отдельных видов биоты, в сопоставлении с референсными уровнями представлены в табл. 5 с указанием места и даты отбора проб.

Таким образом, облучение морской биоты вследствие аварии было в целом ниже тех уровней, при которых возможны острые радиационные эффекты. Тем не менее, могут быть некоторые исключения вследствие локальных неоднородностей загрязнения. Накопленные дозы в течение переходного периода аварии были оценены как слишком низкие для появления острых радиационных эффектов. Потенциальное исключение составляли уровни доз облучения макроводорослей в сбросном канале АЭС в период сбросов высокорadioактивных вод. В более поздний период после аварии уровни дозовых нагрузок на морскую биоту были значительно ниже пороговых референсных значений, поэтому радиа-

Таблица 5

Расчетные мощности поглощенной дозы на основе измеренных концентраций радионуклидов для различных типов морской биоты в сопоставлении с референтными уровнями хронического облучения

Референтный тип морской биоты	Максимальная мощность дозы, мкГр/ч (дата отбора пробы, место)	Референтный уровень облучения (мкГр/ч) ^a	Доля от референтного уровня
Макроводоросли	0,41 (16 августа 2011 г.; 36,9359° с.ш., 140,9149° в.д.)	40 [23], бурые водоросли*	0,01
Донный моллюск	0,42 (13 января 2012 г.; 37,2030° с.ш., 141,0862° в.д.)	400 [25]	0,001
Ракообразные	0,63 (7 октября 2011 г.; 37,8863° с.ш., 141,0266° в.д.)	400 [23], краб	0,0016
Донная рыба	4,4 (2 августа 2012 г.; 37,5847° с.ш., 141,0422° в.д.)	[23], камбала	0,11
Морской еж	0,42 (13 января 2012 г.; 37,2030° с.ш., 141,0862° в.д.)	400 [25]	0,0011
Голотурия	0,65 (7 октября 2011 г.; 37,8863° с.ш., 141,0266° в.д.)	400 [25]	0,0016
Асцидия	0,64 (7 октября 2011 г.; 37,8863° с.ш., 141,0266° в.д.)	400 [25]	0,0016

Примечание:

^a Референтные уровни облучения соответствуют DCRLs (derived consideration reference levels) в публикации МКРЗ [23], однако значения были приведены только для бурой водоросли, краба и камбалы. Для остальных видов использован общий референтный уровень, предложенный НКДАР ООН [25]

*НКДАР учитывает, что МКРЗ определяет значения DCRL на порядок ниже, чем опубликовано в [23]

ционные эффекты представляются маловероятными. Дальнейшие исследования необходимы для оценки уровней загрязнения морской среды и облучения биоты. НКДАР ООН заключает, что возможность прямого радиационного воздействия на природную биоту географически ограничена, и она за пределами загрязненных территорий, рассмотренных в отчете, может быть принята незначимой.

Оценки доз и возможных эффектов у биоты вследствие аварии на АЭС «Фукусима-1» имеют значительные неопределенности; в частности, было затруднительно учесть дозовый вклад короткоживущих радионуклидов в ранний период аварии. Также существуют ограничения на точность оценок, связанные с моделированием внешнего облучения биоты в морской среде, поскольку влияние седиментов не всегда учитывалось. Эти факторы потенциально важны в свете продолжающихся радиоактивных сбросов в морскую среду в районе АЭС «Фукусима-1».

Заключение

В результате землетрясения магнитудой 9,0 баллов и серией цунами серьезно пострадала АЭС «Фукусима-1», в частности, произошло расплавление активных зон трех работающих реакторов, что стало причиной выброса большого количества радиоактивных материалов в атмосферу и Тихий океан. НКДАР ООН в своем отчете рассмотрел параметры источника радиоактивного загрязнения, радиационное воздействие на население и работников АЭС, риски и последствия для здоровья, уровни облучения и эффекты для биоты. Комитет также определил не-

обходимость дальнейшего изучения и исследований данного радиационного воздействия.

Для выполнения своих оценок НКДАР ООН использовал информацию, запрошенную у правительства Японии, а также опубликованные и прочие доступные данные. В официальном порядке НКДАР ООН принял во внимание всю информацию, доступную на сентябрь 2012 г. (18 мес после аварии), а также некоторую новую релевантную информацию. НКДАР ООН отмечает, что сохраняются значительные трудности, связанные с удалением отработанного топлива, выводом объекта из эксплуатации и выполнением восстановительных работ на территории АЭС «Фукусима-1» и за ее пределами. Сброс радиоактивных материалов в Тихий океан продолжается. Масштабные медицинские обследования населения и работников ведутся и будут продолжены. НКДАРООН считает, что будет уместным повторно оценить уровни и эффекты радиационного воздействия после аварии на АЭС «Фукусима-1» через несколько лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hosokawa Y., Hosoda M., Nakata A. et al. Thyroid screening survey on children after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. // Radiat. Emergency Medicine, 2013, 2, No. 1, P. 82–86.
2. Povinec P.P., Hirokawa K., Aoyama M. Radiostronium in the western North Pacific: Characteristics, behavior, and the Fukushima impact. // Environ. Sci. Technol., 2012, 46, P. 10356–10363.
3. Романенко А.Е., Лихтарев И.А., Шандала Н.К. и соавт. Дозы облучения щитовидной железы и ор-

- ганизация эндокринологического мониторинга жителей УССР после аварии на ЧАЭС. // Мед. радиол., 1991, № 2, С. 41–49.
4. Степаненко В.Ф., Цыб А.Ф., Гаврилин Ю.И. и др. Дозы облучения щитовидной железы населения России в результате аварии на ЧАЭС (ретроспективный анализ). // Радиация и риск, 1996, № 7, С. 225–245.
 5. *Gavrilin Y.I., Khrouch V.T., Shinkarev S.M. et al.* Chernobyl Accident: Reconstruction of Thyroid Dose for Inhabitants of the Republic of Belarus. // Health Phys., 1999, **76**, P. 105–119.
 6. *Zvonova I.A., Balonov M.I.* Radioiodine dosimetry and prediction of consequences of thyroid exposure of the Russian population following the Chernobyl accident. // In: The Chernobyl papers, 1. Doses to the Soviet population and early health effects studies, 1993, P. 71–125.
 7. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects. Scientific Annexes C, D and E. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly, with scientific annexes. – United Nations sales publication E.11.IX.3. – United Nations, New York, 2011, 49 pp.
 8. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP, **24**, 1994.
 9. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 4. Inhalation Dose Coefficients. ICRP Publication 71. Ann. ICRP, **25**, 1995.
 10. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Compendium of Dose Coefficients based on ICRP Publication 60. ICRP Publication 119. // Ann. ICRP, 41 (Suppl.), 2012.
 11. *Shinkarev S.M., Kotenko K.V., Granovskaya E.O. et al.* Estimation of the contribution of short-lived radioiodines to the thyroid dose for the public in case of inhalation intake following the Fukushima accident. // Radiat. Prot. Dosim., 2014, P. 1–6 DOI:10.1093/rpd/ncu335.
 12. *Gavrilin Yu., Khrouch V., Shinkarev S. et al.* Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus – Part I: ^{131}I , short-lived radioiodines (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), and short-lived radiotelluriums ($^{131\text{m}}\text{Te}$ and ^{132}Te). // Health Phys., 2004, **86**, P. 565–585.
 13. *Shinkarev S., Voillequé P., Gavrilin Yu. et al.* Credibility of Chernobyl thyroid doses exceeding 10 Gy based on *in vivo* measurements of ^{131}I in Belarus. // Health Phys., 2008, **94**, P. 180–187.
 14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Uncertainties in risk estimates for cancer due to exposure to ionizing radiation (A/AC.82/R.687). Document for the UNSCEAR 59th Session, Vienna, 21–25 May 2012. Distr. Restricted. UNSCEAR, 2012.
 15. World Health Organization. Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East-Japan earthquake and tsunami, based on a preliminary dose estimation. – Geneva: WHO, 2013, 120 pp.
 16. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. UNSCEAR 2006 Report. – United Nations sales publication E.08.IX.6. – United Nations, New York, 2008.
 17. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Volume II: Scientific Annex B. UNSCEAR 2013 Report. – United Nations sales publication E.14.IX.2. – United Nations, New York, 2013.
 18. International Commission on Radiological Protection (ICRP). 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**, 2012.
 19. *Shigemura J., Tanigawa T., Saito I. et al.* Psychological distress in workers at the Fukushima nuclear power plants. // JAMA, **308**, No. 7, 2012, P. 667–669.
 20. *Brown J.E., Alfonso B., Avila R. et al.* The ERICA Tool. // Environ. Radioactivity, 2008, **99**, No. 9, P. 1371–1383.
 21. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR Report to the General Assembly, with scientific annex: Effects of Radiation on the Environment. – United Nations sales publication E.96.IX.3. – New York, 1996, 86 pp.
 22. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with scientific annexes. Annex E: Effects of Ionizing Radiation on Non-human Biota. – United Nations, New-York, 2008, 97 pp.
 23. International Commission on Radiological Protection (ICRP). The Concept and Use of Reference Animals and Plants for the Purposes of Environmental Protection. *J. Valentin* (Ed.), ICRP Publication 108. // Ann. ICRP 38, No. 4–6, 2008, 76 pp.
 24. *Sazykina T.G.* ECOMOD – An ecological approach to radioecological modelling. // J. Environ. Radioact., 2000, **50**, No. 3, P. 207–220.
 25. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects, Scientific Annexes C, D and E. – United Nations sales publication E.11.IX.3. – United Nations, New York, 2011.

Поступила: 14.04.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

Р.М. Алексахин

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЯДЕРНОЙ АВАРИИ НА АЭС «ФУКУСИМА-1»

R.M. Alexakhin

Radioecological Aspects of the Nuclear Accident at the “Fukushima-1” NPP

РЕФЕРАТ

Оценка действия на биоту ионизирующих излучений, источником которых являются поступившие в окружающую среду радионуклиды, является одной из центральных радиоэкологических задач в зоне аварии на АЭС «Фукусима-1» 11 марта 2011 г.

В регионе аварии на «Фукусима-1» выполнены две группы оценок возможного действия радиоактивного загрязнения на различные виды наземной биоты в первые два года после радиоактивных выпадений: 1) прямое экспериментальное исследование возможных эффектов облучения в натуральных условиях, 2) изучение действия ионизирующих излучений на основе использования моделей транспорта радионуклидов в окружающей среде и их накопления в растениях и животных, а также применения расчетной оценки мощностей поглощенных доз облучения с последующим сравнением с пороговыми (предельными) величинами этих параметров. Сделан вывод, что экологических сдвигов на уровне изменения наземных экосистем и нарушений внутренних популяционных взаимосвязей в них статистически достоверно и однозначно не выявлено даже при наиболее высоких плотностях загрязнения. У отдельных видов наземной биоты отмечались лишь незначительные изменения (в основном цитогенетического характера), элиминируемые на последующих этапах пострадиационного периода.

Ключевые слова: радиационные аварии, атомная электростанция, Фукусима-1, окружающая наземная среда, радиоактивное загрязнение, биота, облучение, моделирование

ABSTRACT

The estimation of the effects on biota of ionizing radiation caused by environmental radionuclides is one of the key radioecological problems in the area of the “Fukushima-1” NPP accident on 11 March 2011.

In the “Fukushima-1” NPP accident area two groups of assessments of potential effects of radioactive contamination on different species of terrestrial biota in the first two years following radioactive fallout have been performed: 1) direct experimental study of possible radiation effects in natural conditions, 2) determination of ionizing radiation effects based on the use of models of radionuclide transport in the environment and their accumulation in plants and animals, as well as, the application of the absorbed dose rates estimations with their subsequent comparison to the threshold values for these parameters. The conclusion has been reached that no ecological shifts at the level of terrestrial ecosystem alterations and disturbances of interrelationships between populations have been statistically significantly and unambiguously revealed even at the highest densities of contamination. Some species of terrestrial biota showed only insignificant variations (mainly of a cytogenetic nature) eliminable at later stages of the post accidental period.

Key words: radiation accidents, nuclear power plant, Fukushima-1, terrestrial environment, radioactive contamination, biota, irradiation, modeling

Введение

Научный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) является одной из международных организаций, которая наряду с МАГАТЭ, ВОЗ и МКРЗ проводит работу по анализу и обобщению итогов исследований по оценке последствий аварии и их ликвидации на АЭС «Фукусима-1» в Японии 11 марта 2011 г. (в основном радиоэкологические, медицинские и экологические аспекты). НКДАР ООН выпустил отчет [1], посвященный оценке уровней выпадений радионуклидов и доз облучения профессионалов, населения и биоты, связанных с этой аварией. В ряде разделов этого документа описываются радиоэкологические аспекты аварии.

Результаты натуральных исследований по действию на окружающую среду ионизирующих излучений, источником которых является находящиеся в зоне аварийного загрязнения радионуклиды, служат уникальной базой для изучения и понимания ответных

реакций живых организмов (биоты) на облучение в среде их обитания (на всех уровнях организации биологических явлений, включая высший – экосистемный). Целью настоящей статьи является описание итогов ряда радиоэкологических исследований, выполненных в регионе аварии на АЭС «Фукусима-1» и представленных в указанном отчете. Частично это сделано в сравнительном плане с крупнейшими радиационными авариями, приведшими к загрязнению окружающей среды, – Кыштымской (1957 г.) и на Чернобыльской АЭС (1986 г.) [2]. Такое сопоставление является обоснованным с учетом того, что аварии на ЧАЭС и АЭС «Фукусима-1» отнесены по классификации ядерных событий МАГАТЭ INES к 7-ой (наивысшей) категории опасности, а Кыштымская авария – к 6-ой категории.

Радиационная авария на АЭС «Фукусима-1», сопровождавшаяся выбросом радиоактивных веществ в окружающую среду, привела к выпадению радиону-

клюдов на больших территориях. Двумя основными первичными депозитариями радиоактивных веществ стали атмосфера и океаническая среда. Ведущими дозобразующими радионуклидами для человека и биоты признаны ^{131}I и ^{137}Cs , выброшенные количества этих радионуклидов равны соответственно 100–500 ПБк и 6–20 ПБк, что составляет 10 и 20 % соответственно от выбросов при аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. В ранние сроки после выпадений важную роль играл ^{134}Cs .

Связанные с радиоактивным загрязнением природной среды радиоэкологические проблемы могут быть разделены на три группы: 1) миграция радионуклидов в различных компонентах окружающей среды и их накопление в живых организмах; 2) действие находящихся в среде обитания радиоактивных веществ на живые организмы и экосистемы (одновременно оцениваются дозы облучения биоты) и 3) прикладные аспекты реабилитации загрязненных угодий (проведение контрмер по ослаблению последствий облучения).

Экологическими исследованиями по оценке действия важнейших радионуклидов были охвачены площадь суши 7 тыс. км² и водная среда на удалении 30 км от АЭС «Фукусима-1».

В течении процессов, которые приводят или могут привести к изменениям у представителей биоты в зоне аварии на АЭС «Фукусима-1», было выделено два периода, которые определялись динамикой мощности дозы облучения и скоростями протекания восстановительных метаболических процессов у растений и животных. Первая фаза (названная промежуточной, *intermediate*) продолжалась 1–2 мес (в отечественной литературе эту фазу принято называть ранней). Вторая фаза определена как отдаленная (*late*) и охватывала период от нескольких месяцев до нескольких лет. В хронологии развития радиационных событий в окружающей среде в регионах Кыштымской и Чернобыльской аварий выделяют 3 периода – ранний (первые 1–2 года), промежуточный (до 8–10 лет) и отдаленный (более 10 лет). По-видимому, в зоне аварии на АЭС «Фукусима-1» еще предстоит выделить позднюю (действительно отдаленную) фазу.

Прямые наблюдения за действием облучения на биоту

Выводы о действии радионуклидов, поступивших в окружающую среду при аварии на АЭС «Фукусима-1», на биоту, сформулированные в рецензируемом отчете, базируются на двух видах информации: 1) результаты непосредственных наблюдений за состоянием биоты в природных условиях и 2) расчеты мощностей поглощенных доз облучения биоты с по-

следующим сравнением этих данных с реперными (пороговыми, предельными) мощностями доз у растений и животных, установленными международными организациями (МКРЗ, МАГАТЭ, НКДАР ООН).

Экспериментально были оценены возможные изменения в популяциях диких растений и животных в наземной среде в 100-километровой зоне вокруг АЭС «Фукусима-1». Меллер и др. [3] в 2012 г. отметили снижение общего количества птиц различных видов в прямой зависимости от мощности AMBIENTного эквивалента дозы. Эти же авторы [4] изучили распределение численности ряда видов почвенных беспозвоночных и птиц в более чем 1 тыс. мест вблизи Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима-1». При этом хорошо выраженные эффекты облучения в зависимости от мощности AMBIENTного эквивалента дозы в регионе Чернобыльской аварии касались всех таксономических групп животных, а в области воздействия аварии на АЭС «Фукусима-1» заметное воздействие облучения выявлено только у 3 таксонов из 7 изученных.

Хияма и соавт. [5] оценили морфологические и генетические параметры травяной бабочки *Zizeeria maha*. В первый год после аварии (май 2011 г.) были обнаружены небольшие ранние аномалии, а более серьезные изменения найдены у самок в поколении F₁, причем эти изменения были переданы по наследству в поколение F₂; у более взрослых фаз бабочек нарушение проявилось более рельефно. Сделаны выводы о причинно-коррелятивной зависимости этих изменений от дозы облучения, а наблюдавшиеся нарушения при пролонгированном воздействии могли привести к аномалиям на популяционном уровне.

В отношении результатов вышеизложенных радиоэкологических исследований по изучению радиационных эффектов у указанных живых организмов НКДАР ООН указал на неопределенность выводов, принимая во внимание трудности в дозиметрии и возможное влияние сопутствующих факторов в природных условиях (в том числе, разрушающая роль цунами). Это исключает возможность прийти к надежному заключению. Более того, как показано в [5], для достижения того же уровня радиационного поражения у живых организмов в лабораторных условиях требуется воздействие в существенно больших дозах облучения, чем в тех дозах, которые оценены для полевых условий.

Более того, собранная в настоящее время информация о радиационных эффектах у дикой флоры и фауны [6] не дает основания для оценки выводов как корректных в описанных экспериментах.

Расчетные методы оценки последствий облучения биоты

Как уже указано выше, вторую группу оценок действия радиоактивных выпадений на окружающую среду (биоту) составило изучение эффектов облучения у растений и животных по расчету мощности доз облучения с использованием реперных (пороговых, предельных) мощностей доз, установленных международными организациями – МКРЗ, МАГАТЭ, НКДАР ООН. В условиях ограниченного объема данных по непосредственной оценке последствий облучения биоты в природных условиях, эта компонента информации приобретает особое значение. Следует отметить, что использование идей моделирования транспорта радионуклидов по трофическим цепочкам и оценок доз облучения биоты стали разрабатываться лишь в последние 10–15 лет и не могли быть применены при оценке последствий воздействия ионизирующих излучений на биоту в Кыштымской и Чернобыльской авариях.

Значительное внимание в рецензируемом отчете уделено изложению методологических аспектов оценки доз облучения биоты. Применение математических статических (равновесных) и динамических моделей транспорта радионуклидов по трофическим цепочкам, описанных в документах МАГАТЭ, МКРЗ и НКДАР ООН [7–9], позволило существенно уточнить понимание процессов миграции радионуклидов в загрязненной природной среде в зоне аварии на АЭС «Фукусима-1» и выполнить уточненные прогнозы действия облучения на биоту. Особое значение имело использование банков данных и методологий, описанных в международных проектах ERICA и PROTECT. В качестве основных параметров радиационных изменений у биоты традиционно использовались смертность, заболеваемость, ослабление воспроизводства и уменьшение плодовитости, а также количество хромосомных aberrаций у представителей биоты. Основными элементами в программе расчета мощностей доз облучения были: 1) выбор ключевых дозообразующих радионуклидов, 2) измерение их концентраций в биоте (желательно в динамике), 3) применение равновесных моделей транспорта радионуклидов, 4) использование динамических моделей миграции радионуклидов и 5) проведение расчетов мощностей доз облучения с применением дозовых коэффициентов преобразования (Бк/Гр (Зв)). В качестве референсных видов использовались традиционно принятые в НКДАР ООН и МКРЗ представители биоты [7, 9]. Расчеты доз внутреннего облучения сделаны для ^{131}I , ^{134}Cs и ^{137}Cs .

По оценкам НКДАР ООН, приведенным в отчетах 1996 и 2008 г. [8, 9], хроническое облучение с мощностью дозы менее 100 мкГр/ч даже при воз-

действии на наиболее радиочувствительные виды в широком наборе экосистем не должно приводить к видимым изменениям на биогеоценотическом уровне с нарушением популяционных взаимосвязей в наземной среде. Для сравнения можно отметить, что применительно к гидробионтам, минимальные мощности дозы, ведущие к ранним радиационным изменениям, составляли более 400 мкГр/ч.

При использовании равновесных моделей миграции радионуклидов в окружающей среде и данных по концентрации радионуклидов в животных в июне 2011 г. в 100-километровой зоне АЭС «Фукусима-1» было показано, что взвешенные мощности поглощенной дозы (в основном от ^{134}Cs и ^{137}Cs) для стада диких кабанов колебались в пределах 0,8–1,1 мкГр/ч (табл. 1). Отмечена относительно большая вариабельность расчетных среднеарифметических данных по концентрации ^{134}Cs и ^{137}Cs в различных представителях биоты, причем рассчитанные мощности дозы оказались примерно в 10 раз больше, чем от природных радионуклидов [10]. Сравнение расчетных мощностей доз с аналогичными реперными показателями (отношение равно 0,28–0,55) показывает, что последствия облучения для этих видов биоты незначительны.

Таблица 1
Расчетные взвешенные мощности поглощенной дозы облучения в июне 2011 г. для разных наземных позвоночных в 100-километровой зоне АЭС «Фукусима-1»

Референсный организм	95 %-ный перцентиль мощности дозы, мкГр/ч	Отношение к реперной мощности дозы
Дикий кабан	1,1 (стадо) 2,2 (г. Корияма)	0,28 0,55
Олень	1,3 (г. Корияма)	0,33
Азиатский черный медведь	1,2 (г. Корияма)	0,30
Птицы	1,5 (г. Корияма)	0,38

В отдаленную фазу аварии (июнь 2011 г.) мощность дозы облучения наземных млекопитающих и птиц на территориях в широком интервале плотностей загрязнения ^{137}Cs варьировала от 1,2 до 2,2 мкГр/ч. У роющих представителей почвенной мезофауны в районах с максимальными плотностями загрязнения мощности дозы облучения достигали 300 мкГр/ч в раннюю фазу аварии. В небольшие периоды времени в эту фазу аварии (часы–дни) присутствие короткоживущих радионуклидов (таких как ^{132}Te и ^{132}I) обусловило формирование воздействия с мощностью дозы до 1 мГр/ч для некоторых представителей живой природы.

При приведенных выше мощностях дозы облучения у диких растений и животных едва ли могут быть выявлены наблюдаемые эффекты на популяционном

уровне или последствия облучения у биоты будут проходящими, так как значимое радиационное повреждение у живых организмов проявляется при превышении реперной величины 100 мкГр/ч [9].

В целом потенциальный риск на уровне отдельных организмов, особенно у млекопитающих, на территории с максимальным уровнем радиоактивных выпадений не исключен, но видимое радиационное поражение наземной флоры и фауны едва ли возможно. Тем не менее, некоторые незначительные изменения реперных видов биоты полностью исключить нельзя, однако лишь в позднюю фазу аварии и при максимальной плотности радиоактивного загрязнения. Статистически надежной отрицательной корреляции между мощностью дозы и радиационными эффектами у представителей биоты не было выявлено.

Для одного из районов с очень высокими плотностями выпадений – вблизи города Окума – были рассчитаны мощности поглощенных доз реперными (по классификации МКРЗ) представителями биоты (табл. 2). Максимальные взвешенные мощности доз были отмечены у травоядных (олений) – до 71 мкГр/ч (несмотря на недостаток данных по накоплению радионуклидов у этих организмов и дозиметрии). Меньшие мощности дозы характеризовали растительность – 17–26 мкГр/ч. Для крупных животных мощность дозы колебалась от 13 до 26 мкГр/ч, при этом основной вклад в дозу вносили ^{134}Cs и ^{137}Cs . Как видно из сравнения этих расчетных мощностей доз с пороговыми (предельными) значениями, предложенными в программе ERICA и документах НКДАР ООН и МКРЗ, нельзя исключить небольших радиационных эффектов (цитогенетика, воспроизводство) у некоторых представителей биоты (олень, крыса, сосна). Если реконструировать описанные мощности дозы на первые дни аварии (15 марта 2011 г. – период максимальных выпадений), наибольшие мощности дозы у роющих почвенных животных достигали 290 мкГр/ч (дождевые черви) и 33 мкГр/ч (крысы-землеройки). У оленей и травоядных млекопитающих мощность дозы достигала 240 мкГр/ч, причем внутреннее об-

лучение (^{131}I) играло ведущую роль; у остальной биоты основное значение имело внешнее облучение: у сосны мощность дозы составляла 110 мкГр/ч, а у травянистой растительности – 130 мкГр/ч. Если учесть действие короткоживущих радионуклидов (например, ^{132}Te , ^{132}I), то расчетные мощности дозы в самые первые дни у роющих почвенных животных могли равняться 1000 мкГр/ч (в основном, внешнее облучение).

Присутствие в выпадениях ^{131}I , ответственного за 95 % дозы, привело к мощностям доз облучения в первое время выпадений у травянистых растений 5,6 мГр/ч (рисунок), у оленей и травоядных млекопитающих – 370 мкГр/ч, у деревьев (сосна) – мощности доз изначально были существенно ниже, но уменьшались медленнее.

Как видно, по ряду биомаркеров, эффекты, которые могут возникать под влиянием облучения и касаться потери функций, затрагивающих популяционную стабильность, вряд ли могут быть исключены, особенно у млекопитающих [11]. Однако при более осторожных предположениях выясняется, что нужно в условиях аварии на АЭС «Фукусима-1» хроническое облучение со средней мощностью дозы около 1 мГр/ч продолжительностью 375 и 40 дней (соответственно для почвенных беспозвоночных и землероющих млекопитающих), чтобы проявились эффекты острого облучения (данные по результатам чернобыльских исследований [9]). По пороговым параметрам из программы ERICA для достижения критической дозы 1,8 Гр нужно облучение длительностью около 75 дней [9]. Эти выводы свидетельствуют о том, что острые эффекты у биоты в течение первых двух недель после аварии едва ли могли проявиться, даже если взвешенные средние мощности дозы 1 мГр/ч имели место в течение очень короткого времени (несколько часов – несколько дней). Эти выводы подтверждались отсутствием полевых данных, которые бы свидетельствовали о наличии изменений лучевой этиологии у представителей биоты. Тем не менее, хотя сведения о прямом действии облучения на биоту и не получены,

Таблица 2

Расчетные взвешенные мощности поглощенной дозы облучения у референсных организмов в зоне с относительно высокими плотностями загрязнения (г. Окума)

Референсный организм	Расчетная мощность дозы, мкГр/ч	Реперная (допустимая пороговая) мощность дозы, мкГр/ч	Отношение расчетной к реперной величинам
Пчела	18	400	0,04
Олень	71	4	17,8
Утка	21	4	5,3
Дождевой червь	46	400	0,11
Лягушка	18	40	0,45
Сосна	17	4	4,3
Крыса	46	4	11,5
Дикие травянистые растения	26	40	0,65

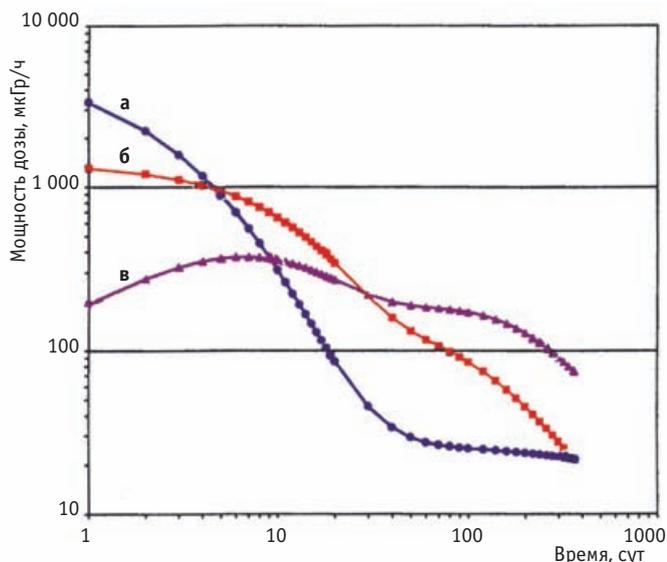


Рис. Расчетные взвешенные мощности поглощенной дозы как функция от времени (а – травянистая или кустарниковая растительность, б – деревья, в – олени) при условии, что основное выпадение радионуклидов произошло 15 марта 2011 г.

это еще не может быть основанием для однозначного утверждения об отсутствии эффектов у растений и животных.

У растений кумулятивные дозы облучения за 30-дневный период после аварии на АЭС «Фукусима-1» рассчитаны равными приблизительно 0,5 Гр, что составляет лишь 10 % от максимальной дозы, которая еще не приводила к радиационному поражению растений в Чернобыльской зоне [9]. У млекопитающих эта доза была равна 0,2 Гр – это примерно половина максимальной дозы, которая еще не вела к радиационному повреждению при аварии на ЧАЭС.

Гарнье-Леплейс и др. [12, 13] рассчитали мощности доз облучения в течение первых трех недель после аварийного выброса радионуклидов (ранний период) для ряда выбранных живых организмов. Суммарная мощность дозы (внешнее и внутреннее облучение) колебалась для наземных растений и животных от 2 мГр/сут (птицы) до 6 мГр/сут (мелкие млекопитающие) для группы избранных радионуклидов. При этих параметрах радиационного поля весьма вероятно появление цитогенетических эффектов, однако функции воспроизводства у хвойных (древесных) растений и беспозвоночных почвенных животных едва ли могли измениться, учитывая высокую природную вариабельность этих представителей биоты. Радиэкологическая ситуация в морской среде вблизи места аварии и аварийного сброса радионуклидов была более напряженной, чем в наземной среде (для гидробионтов максимальные мощности доз состав-

ляли 210–4600 мГр/сут). При указанных уровнях облучения прогнозируются не только выраженные повреждения в генеративных функциях гидробионтов, но и не исключалась гибель наиболее радиочувствительных видов.

Заключение

Результаты изучаемого возможного влияния повышенного содержания аварийных радионуклидов в окружающей среде на растения и животных в регионах, подверженных влиянию аварии на АЭС «Фукусима-1», на фоне воздействия большого числа природных и техногенных (в том числе цунами) экологических факторов и с учетом трудностей в оценке мощностей доз облучения не дают возможности в настоящее время сделать статистически надежные выводы о наличии признаков изменений у растений и животных радиационной этиологии. Более того, есть некоторые основания для утверждения об отсутствии связанных с облучением видимых изменений в наземных экосистемах и благоприятного в экологическом плане течения процессов в зоне воздействия аварии.

На основании комплекса радиоэкологических исследований в регионе аварии на АЭС «Фукусима-1» в качестве общих выводов констатировалось, что дозы облучения наземной биоты были слишком малы, чтобы могли проявляться значимые эффекты острого облучения. При этом, однако, нельзя полностью исключить крайние случаи, когда действие ионизирующих излучений могло привести к проявлению видимых признаков радиационных изменений, что могло быть следствием комбинированного действия ионизирующего излучения и других природных и техногенных факторов.

При продолжительном облучении у некоторых наземных организмов, особенно у млекопитающих, как наиболее чувствительных среди различных таксономических групп животных к действию ионизирующих излучений, могут быть отмечены некоторые изменения, при этом их значимость для возможных популяционных сдвигов остается неясной. Если и можно ожидать каких-либо радиационных изменений у представителей живой природы, то они могут быть приурочены только к областям с максимальным уровнем загрязнения; вне этих зон значение этих эффектов несущественно.

Одновременно подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований в области изучения действия радиоактивного загрязнения на биоту в регионе аварии на АЭС «Фукусима-1».

Выводы

Как отмечается с достаточной степенью надежности, в целом в зоне радиационного воздействия аварийного выброса на АЭС «Фукусима-1» у наземной биоты по результатам натуральных наблюдений не регистрировались, а на основе модельных построений (расчетов) не прогнозировались радиационные поражения на экосистемном уровне с нарушением популяционных связей внутри подверженных воздействию аварии биогеоценозах в течение первых двух лет после аварии.

Этим последствия радиационной аварии на АЭС «Фукусима-1» существенным образом отличаются от Кыштымской аварии (1957 г.) и аварии на Чернобыльской АЭС (1986 г.), где в ближней зоне (до 30 км) были обнаружены у наземной биоты выраженные эффекты лучевой этиологии вплоть до полного разрушения отдельных экосистем (например, хвойные леса) и гибели наиболее радиочувствительных таксонов живых организмов (например, млекопитающих).

В регионе аварии на АЭС «Фукусима-1» изменения у представителей наземной биоты в течение раннего периода (1–2 года) после радиоактивных выпадений ограничиваются незначительными нарушениями на уровне отдельных организмов (прежде всего цитогенетические аномалии). Следует указать на трудности в оценке радиационных эффектов у биоты в среде ее естественного обитания из-за влияния на живые организмы большого числа факторов и их вариабельности. Тем не менее, несмотря на эти трудности, отсутствие видимых признаков лучевых изменений у наземной биоты в раннюю фазу аварии дает основание для благоприятного прогноза по течению процессов, определяющих радиоэкологические параметры наземной среды в будущем. Результаты многолетних натуральных радиоэкологических исследований (около 60 лет в регионе Кыштымской аварии и примерно 30 лет в зоне аварии на Чернобыльской АЭС) свидетельствуют об интенсивных репарационных процессах в районах даже с высокими плотностями загрязнения и значительном восстановительном потенциале природных экосистем, в том числе с генетической точки зрения. Отмечается необходимость выполнения дальнейших радиоэкологических исследований в зоне аварии на АЭС «Фукусима-1».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR. Report. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR Report 2013. Volume 1. Report to the General Assembly. Scientific Annex A: Levels and Effects of Radiation Exposure due to the Nuclear Accident after 2011 Great East–Japan Earthquake and Tsunami. United Nations, New York, 2014.
2. Алексахин П.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и соавт. Радиационные аварии: последствия и защитные меры. Под ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. – М.: ИздАТ, 2001, 752 с.
3. Möller A.P., Hagiwara A., Matsui S. et al. Abundance of birds in Fukushima judged from Chernobyl. // Environ. Pollution, 2012, **164**, P. 36–39.
4. Möller A.P., Nishimi I., Suzuki H. et al. Differences in effects of radiation on abundance of animals in Fukushima and Chernobyl. // Ecol. Indicators, 2013, **24**, P. 75–81.
5. Hiyma A., Nohara C., Kinjo S. et al. The biological impacts of the Fukushima nuclear accident on the pale grass blue butterfly. // Sci. Rep., 2012, **2**, P. 570.
6. Andersson P., Garnier-Laplace J., Beresford N.A. et al. Protection of the environment from ionizing radiation in a regulatory context (PROTECT): proposed numerical benchmark values. // J. Environ. Radioact., 2009, **100**, No. 12, P. 1100–1108.
7. ICRP. Environmental protection. The concept and use of reference animals and plants. ICRP Publication 108. // Annals ICRP, **38**, 2008.
8. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1996 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1996 Report to the General Assembly, with Scientific annex, United Nations, New York, 1996.
9. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II: Effects. Scientific Annexes C, D and E. UNSCEAR 2008 Report. United Nations, New York, 2011.
10. Beresford N.A., Barnett C.I., Jones D.G. et al. Background exposure rates of terrestrial wildlife in England and Wales. // J. Environ. Radioact., 2008, **99**, No. 9, P. 1430–1439.
11. Geras'kin S.A., Fesenko S.V., Alexakhin R.M. Effects of non-human species irradiation after the Chernobyl NPP accident. // Environ. Int., 2008, **34**, No. 6, P. 880–897.
12. Garnier-Laplace J., Copplestone D., Gilbin R. et al. Issues and practices in the use of effects data from FREDERICA in the ERICA Integrated Approach. // J. Environ. Radioact., 2008, **99**, P. 1474–1483.
13. Garnier-Laplace J., Beaugelin-Seiller K., Hinton T.G. Fukushima wildlife dose reconstruction signals ecological consequences. // Environ. Sci. Techinol, 2011, **45**, No. 12, P. 5077–5078.

Поступила: 16.04.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

**Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова,
В.А. Турдакова**

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ
АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ
АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

**E.I. Rabinovich, V.F. Obesnyuk, S.V. Povolotskaja, S.N. Sokolova,
V.A. Turdakova**

**Impact Assessment of Carcinogenic Factors on the Atrophic Gastritis
in the Cohort of Workers of the Nuclear Facility**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование влияния экзо- и эндогенных факторов риска на развитие атрофического гастрита, являющегося предраковым заболеванием желудка, у работников предприятия атомной промышленности Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»).

Материал и методы: В исследование было включено 542 чел., из них 438 чел. – работники ПО «Маяк». Основными профессиональными вредностями для персонала предприятия являются возможное пролонгированное внешнее гамма-облучение и (или) внутреннее облучение α -частицами, а также воздействие химическими веществами. Группа сравнения состояла из 104 лиц, не подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов. Функциональное состояние желудка оценивали серологическим методом при помощи технологии GastroPanel. Оценку статистической значимости различий проводили по таблицам сопряженности по статистике χ^2 с вычислением p , а также по показателю относительного риска.

Результаты: Согласно полученным результатам, распространенность атрофического гастрита среди работников ПО «Маяк» была статистически значимо выше, чем среди лиц, не подвергавшихся воздействию вредных профессиональных факторов (14,8 % против 4,8 %, p менее 5 %). Статистическая оценка показала влияние как производственных, так и непрофессиональных факторов на развитие атрофического гастрита. Так, отмечено достоверное возрастание относительного риска атрофического гастрита при внешнем облучении в дозах 150 мГр и выше (OR = 3,62, 90 % ДИ 1,53–9,12) и воздействии неорганических химических соединений (OR = 1,58, 90 % ДИ 1,04–2,33). Предрасполагающее влияние на развитие атрофического гастрита оказали семейный анамнез рака желудка (OR = 2,27, 90 % ДИ 1,29–3,57); наличие неязвенных заболеваний желудка (OR = 1,68, 90 % ДИ 1,08–2,5); женский пол (OR = 1,53, 90 % ДИ 1,05–2,21). В то же время статистически значимый сдерживающий эффект на развитие атрофического гастрита выявлен для фактора курения (OR = 0,51, 90 % ДИ 0,3–0,78). Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований по уточнению оценок риска радиационно-индуцированных предраковых заболеваний желудка и ставят вопрос о необходимости выявления атрофического гастрита у работников, подвергавшихся профессиональному воздействию ионизирующим излучением и химическими веществами, с целью проведения индивидуальной профилактики рака желудка.

Ключевые слова: радиационное воздействие, факторы канцерогенного риска, рак желудка, атрофический гастрит, «Гастропанель»

ABSTRACT

Purpose: Research of exogenous and endogenous risk factors of atrophic gastritis (AG) appearing among the workers of atomic enterprise “Mayak”.

Material and methods: 542 individuals were enrolled into research, 438 of them are workers of “Mayak”. The main health hazards for the “Mayak” personnel are possible long-term external γ -exposure and (or) internal exposure with α -particles, as well as the effects of ecotoxic chemicals. The control group consisted of 104 individuals never exposed to any occupational factors. Functional status of the stomach was investigated by GastroPanel test-system (Biohit, Finland). Assessment of statistical significance of the differences was performed on χ^2 statistics calculating the p -value as well as applying contingency tables with further calculations of relative risk.

Results and conclusions: According to the results the incidence of atrophic gastritis among Mayak PA workers exceeded those among the individuals never exposed to harmful occupational factors (14.8 % against 4.8 %; $p < 0.05$). Statistical analysis showed that both occupational and non-occupational factors affect the development of AG. Thus, a significant increase of relative risk of atrophic gastritis was stated in relation to external exposure with doses equal to 150 mGy and higher (RR = 3.62, 90 % CI 1.53–9.12) in relation to influence of inorganic compounds (RR = 1.58, 90 % CI 1.04–2.33). Family anamnesis of stomach cancer (RR = 2.27, 90 % CI 1.29–3.57), non-ulcerous gastritis (RR = 1.68, 90 % CI 1.08–2.5), female gender (RR = 1.53, 90 % CI 1.05–2.21) had predisposing influence on development of AG. At the same time a statistically significant deterrent effects for development of AG was detected for smoking factor (RR = 0.51, 90 % CI 0.31–0.78). The data obtained are of great importance, and the question on purposeful detection of AG among the workers exposed to occupational radiation and chemical factors arises. Taking into account the effects of non-occupational carcinogenic factors an elaboration of an individual program of cancer prevention appears.

Key words: radiation exposure, carcinogenic factors, gastric cancer, atrophic gastritis, “GastroPanel”

Введение

Мировое сообщество обеспокоено высоким уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка [1]. Попытки снизить заболеваемость, предпринимаемые в разных странах и преимущественно направленные на расширение охвата населения скрининговыми программами выявления рака желудка (РЖ), себя не оправдали. Более эффективной стратегией снижения онкологического риска считают профилактику, основанную на ранней диагностике предраковых заболеваний желудка, к которым относится атрофический гастрит (АГ) [2, 3]. Установлено, что у лиц с АГ имеет место многократное возрастание риска неопластической трансформации [4]. Результаты изучения показателей заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний среди персонала первого в нашей стране предприятия атомной промышленности – производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»), – свидетельствуют, что РЖ занимает 3-е ранговое место в структуре злокачественных новообразований среди мужчин и 4-е – среди женщин [5]. Отмечено увеличение частоты хронического гастрита (в 70 % случаев АГ) [6]. Многочисленные факторы риска развития атрофического гастрита, взаимодействуя между собой, могут модифицировать конечный результат. В этой связи важным является изучение направленности и степени выраженности влияния каждого из факторов. В то же время в литературе отсутствуют данные о статистической оценке вклада нерадиационных и радиационных факторов в развитие АГ у лиц, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию. Целью настоящей работы явилось исследование характера и силы влияния различных факторов канцерогенного риска на развитие АГ у работников ПО «Маяк».

Материал и методы

Настоящая работа носила характер рандомизированного контролируемого поперечного исследования. Участниками исследования явились 542 чел. в возрасте 40 лет и старше без ограничений по полу, этнической принадлежности, роду профессии. Основную группу составили 438 чел., работавших на плутониевом производстве, радиохимическом и реакторном производствах ПО «Маяк». По роду своей деятельности работники контактировали с источниками ионизирующих излучений и могли подвергаться воздействию пролонгированного внешнего γ -облучения и/или внутреннего облучения α -частицами (преимущественно, ^{239}Pu). Кроме того, часть работников подвергалась воздействию промышленных химических соединений. В группу сравнения были включены 104 жителя Озерска (город, находящийся в непосредственной близости к ПО

«Маяк»), не контактировавшие в своей профессиональной деятельности с источниками ионизирующих излучений и вредными химическими веществами, не проживавшие на территориях, загрязненных радионуклидами, не принимавшие участие в ликвидации последствий радиационных аварий.

Для оценки функционального состояния желудка был проведен клинико-лабораторный скрининг. Обследование начинали после получения подписанного информированного согласия. Сбор анамнестических сведений проводили путем интервьюирования по разработанному вопроснику и при изучении медицинской документации. У каждого пациента в сыворотке крови определяли содержание пепсиногена-1 (ПГ-1) – маркера ферментообразующей функции желудка; гастрин-17 (Г-17) – маркера гормонпродуцирующей функции желудка и антител к *H. pylori* – маркера хеликобактерной инфекции с использованием иммуноферментных тест-систем GastroPanel (Финляндия). Данный комплексный подход позволяет выделить лиц с различными фенотипами состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ), не прибегая к инвазивным инструментальным методам [7]. В настоящее время тестовая панель используется в целях раннего выявления пренеопластических заболеваний желудка, особенно в странах с высокой заболеваемостью РЖ [7, 8]. Функциональное состояние СОЖ квалифицировали в соответствии с диагностическим программным алгоритмом Gastrosoft как норма, неатрофический гастрит (НГ) и атрофический гастрит (АГ). Именно эти фенотипы состояния СОЖ, установленные в процессе настоящего скрининга, явились предметом статистического анализа.

При математической обработке учитывали 13 количественных и категориальных показателей: возраст; пол; наличие заболеваний желудка до скрининга; наличие РЖ или язвенной болезни (ЯБ) у родителей с учетом пола; прием препаратов, повреждающих СОЖ (нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты); курение; употребление алкоголя; доза внешнего γ -облучения; содержание инкорпорированных радионуклидов; наличие контакта с химическими соединениями на рабочем месте.

Исследовались разнообразные проекции облака полученной многомерной выборки на пространства меньшей размерности с целью выделения кластеров либо с целью оценки характера изменчивости внутри обнаруженного кластера. В последнем случае подход к анализу данных известен как метод главных направлений [9]. Для оценки статистической значимости вычисляли традиционный показатель p с использованием статистики χ^2 . Кроме того, в работе применялись однофакторные байесовские оценки отношения частот в выделяемых группах сравнения с анализом статистической значимости различий по таблицам сопряженности [10, 11]. Для этой цели все исследуемые лица из выборки подразделяли на две группы

в зависимости от наличия или отсутствия фактора. Такое группирование характерно для схемы case–base и является простейшим вариантом клинико-эпидемиологического исследования, родственного широко известной схеме case–control, но не совпадающего с последней по методу формирования выборки [12]. В зависимости от наличия или отсутствия исследуемого исхода (для данной работы — атрофического гастрита) группы были разбиты на «случаи» и «контроли». Результатом исследования по схеме case–base явилась оценка отношения долей «случаев» в двух сравниваемых по фактору группах. Оцениваемая величина называется относительным риском (ОР) и не тождественна отношению шансов и показателю отношения правдоподобий, используемых в методе case–control. Доля «случаев» в базе каждой группы формально соответствует выборочному риску наступления специфических событий, являющемуся случайной величиной. В рамках байесовской статистики доля подчиняется известному β -распределению. Зная его, можно оценивать достоверные границы имеющегося однократного наблюдения, а также строить распределение для любых вторичных показателей. Алгоритм оценки распределения показателя ОР известен [10]. Наличие двух β -распределений для сравниваемых групп позволило также сформулировать гипотезы о статистической значимости/незначимости наблюдаемых отклонений и оценить ошибки II и I рода в соответствии с подходом, продиктованным действующи-

ми метрологическими рекомендациями Госстандарта России [13] и существующим опытом [14].

Результаты и обсуждение

Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу, доля мужчин составила 65 % и 62,5 % в основной группе и группе сравнения соответственно (табл. 1). Диапазон техногенных доз внешнего γ -облучения для работников ПО «Маяк» составлял от 0 до 460 мГр, а содержание ^{239}Pu — от 0 до 7,84 кБк. В настоящем исследовании были использованы реконструированные дозы Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»-2008 (ДСРМ-2008), созданной в результате российско-американского сотрудничества [15]. Сведения о контакте с вредными химическими веществами (согласно приказу МЗ и СР РФ № 83 от 16.08.2004 г.) были получены из выписок по результатам ежегодных медицинских осмотров работников ПО «Маяк».

В табл. 2 представлены заключения о фенотипах состояния СОЖ для всей выборки. Сопоставление данных о распространенности АГ, регистрируемого с применением GastroPanel, в группе лиц, не подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов, с литературными сведениями оказалось затруднительным. Чаще всего обследовали пациентов с уже имеющейся желудочной патологией [16], в ряде исследований оценивалась частота отдельных видов

Таблица 1

Характеристика анализируемой выборки

Параметры	Основная группа (работники ПО «Маяк»)				Группа сравнения (работники городских организаций)
	Суммарно	Реакторное	Радиохимическое	Плутониевое	
Численность, чел.	438	178	158	102	104
мужчины	287 (65 %)	130 (73 %)	96 (61 %)	61 (60 %)	65 (62,5 %)
женщины	151	48	62	41	39
Возраст, лет	40÷74	40÷61	40÷74	42÷70	40÷84
Дозы внешнего облучения, мГр	0÷460	0÷460	0÷450	0÷210	0
Содержание Pu, кБк	0÷7,84	0÷0,74	0÷7,84	0÷0,85	0
Контакт с химическими соединениями, чел. (%)	108 (25 %)	20 (11,2 %)	55(34,8 %)	33 (32,4 %)	2 (1,9 %)

Таблица 2

Распределение различных фенотипов состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) у лиц обследованной выборки

Группы		Распределение различных фенотипов состояния СОЖ, центральная оценка (диапазон), %		
		Функция СОЖ в норме	Неатрофический гастрит	Атрофический гастрит
Сравнения	работники городских организаций (104 чел.)	12,5 (7,5–20,2)	82,7 (74,3–80,7)	4,8 (2,1–10,8)
	работники основных подразделений ПО «Маяк» (438 чел.)	15,5 (12,4–19,2)	69,7 (65,2–73,8)*	14,8 (11,8–18,5)*
Основная	плутониевое производство (102 чел.)	16,7 (10,7–25,1)	64,7 (55,0–73,3)*	18,6 (12,3–27,3)*
	реакторное производство (178 чел.)	14,0 (9,7–19,9)	72,5 (65,5–78,5)	13,5 (9,2–19,3)*
	радиохимическое производство (158 чел.)	16,5 (11,5–23,0)	69,5 (62,0–76,2)	19,9 (9,4–20,2)*

Примечание:

* – различия с группой сравнения статистически значимы по Пирсону, $p < 5 \%$

локализаций АГ и/или использовались иные количественные критерии атрофических изменений СОЖ [17, 18]. Близкие результаты были получены в схожей по дизайну работе О.Ю. Дорн с соавт. [19]: в цитируемой работе уровень распространенности АГ всех типов составил 4,1 %, а в нашем исследовании — 4,8 %.

В группе работников ПО «Маяк» и в группе сравнения лица с нормальной функцией СОЖ встречались в 15,5 % и 12,5 % соответственно, с отклонениями от нормы (неатрофический и атрофический гастриты) — в 84,5 % и 87,5 % соответственно. В обеих группах встречаемость хеликобактер-инфицированных лиц была примерно одинаковой — 80,4 % (352 чел. из 438) в основной группе и 85,6 % (89 чел. из 104) в группе сравнения. В структуре патологии наибольшее представительство имели лица с неатрофическим гастритом (69,7 % и 82,7 % соответственно в группе работников ПО «Маяк» и сравнения). Несмотря на то, что у части пациентов НГ является бессимптомным, его опасность состоит в возможной трансформации в атрофический гастрит при определенном стечении предрасполагающих факторов. Следует отметить, что доля лиц с АГ была статистически значимо выше в основной группе (14,8 %) по сравнению с группой сравнения (4,8 %), $p < 0,05$. Эти отличия прослеживались также и для работников отдельных производств.

Как известно, прогностическое значение для развития РЖ имеет локализация атрофических изменений в желудке. Различают АГ тела желудка, антрального отдела и мультифокальный гастрит. В группе сравнения наиболее часто встречался АГ тела желудка, его вклад составлял 80 %, в 4 раза меньше вклад АГ антрального отдела — 20 %. Ни одного случая мультифокального гастрита не было отмечено. Подобная закономерность отмечена и для работников атомного предприятия: около 68 % АГ локализовались в теле желудка, 25 % — в антральном отделе, на пангастрит приходилось примерно 8 %. Риск злокачественного перерождения повышается в линейке: гастрит тела желудка → антральный гастрит → мультифокальный гастрит [4]. В литературе нам не встретились работы, касающиеся распространенности АГ среди работников, контактирующих с источниками ионизирующих излучений. Однако есть сведения о том, что у работников других опасных профессий (например, при техногенном пылевом воздействии) уровень распространенности АГ был в 3–5 раз выше, чем в группе контроля [19].

Среди факторов, предрасполагающих к развитию атрофических изменений СОЖ, можно выделить эндогенные, в том числе наследственно-конституциональные, и экзогенные [20]. Появились сведения о том, что в развитии не только РЖ, но и АГ заметную роль играет генетическая нестабильность [21]. Например, показано существенное возрастание риска АГ у лиц с генотипом *PGC del/del* (гена, регули-

рующего синтез пепсиногена): $OR = 3,11$, 95 % ДИ 1,44–6,71 [22]. К экзогенным факторам относят табакокурение, употребление алкоголя, нерегулярный прием пищи, диетологические погрешности, длительное и беспорядочное применение медикаментов, повреждающих СОЖ, неблагоприятную экологическую обстановку. С момента открытия *H. pylori*, паразитирующего в слизистой желудка, этой бактерии придается большое значение в развитии атрофических изменений: на фоне персистенции *H. pylori* в СОЖ может манифестировать каскад явлений, приводящих к раку желудка [3].

Корректному выявлению роли факторов, способных повлиять на показатель распространенности заболевания в популяции, обычно мешают их коррелируемая взаимная изменчивость, стохастичность, значительная внутрипопуляционная биологическая вариабельность переменных. Поэтому отдельным важным вопросом является установление однородности выборки относительно детерминированных факторов. Результат расположения всех наблюдений в пространстве трех главных направлений изменчивости для всей совокупности показан на рис. 1 и 2. Анализ индивидуальных записей позволил выявить главные отличия, свойственные двум наблюдаемым кластерам — «малому» по своей численности (12 чел.) и «среднему» (52 чел.). Как оказалось, доминантным идентифицирующим признаком «малого» кластера является наличие наследственной предрасположенности к РЖ, при этом у 11 чел. этим заболеванием страдала мать и только у одного — отец. Обращает внимание, что из всей выборки численностью 542 чел. именно у этих 11 человек были матери, больные раком желудка. Основной признак «среднего» кластера — семейный анамнез язвенной болезни (ЯБ) желудка или 12-перстной кишки, причем у всех 52 членов кластера ЯБ страдали только отцы. Остальные факторы в меньшей мере обусловили принадлежность к «малому» и «среднему» кластеру.

В табл. 3 представлены результаты оценки статистической значимости влияния предрасполагающих непроизводственных факторов на развитие АГ. При этом кроме вычисления традиционного показателя p по статистике χ^2 были использованы альтернативные методы определения мер ошибок. Разные меры соответствуют оценке вероятности событий несколько различающихся по смыслу, поэтому будут иметь разную величину. По нашим наблюдениям, величина p не является полноценным аналогом оценок ошибки I рода, так как опирается на понятие ожидаемого числа событий и их нормального приближения при оценке распределения. На самом деле в четырехпольном исследовании нормально распределенные величины не встречаются ни в одной клетке таблицы, ни в комбинации этих клеток. Дискретные числа «случаев» в однородных выборках фиксированного объема подчиняются биномиальному распределению, а

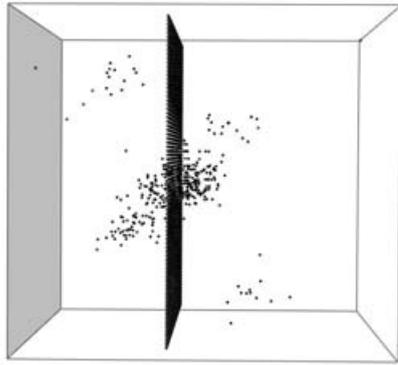


Рис. 1. Проекция 542 наблюдений из 13-мерного пространства «внешних» переменных состояния в трехмерное субпространство главных направлений изменчивости. Плоскость в центре куба – плоскость первых двух главных направлений. Проекция наблюдений на нее изображена на следующем рисунке

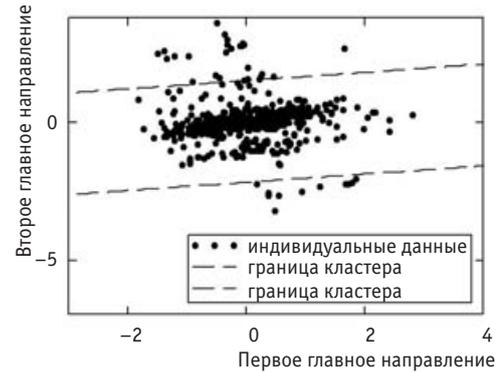


Рис. 2. То же, что и на предыдущем рисунке, в проекции на плоскость двух главных направлений (нулевая третья главная координата)

Таблица 3

Оценка влияния факторов непроизводственного характера на распространенность атрофического гастрита в исследованных выборках

Предрасполагающий фактор	Наличие фактора				Оценка ошибочности заключения о наличии связи			ОР (90 % ДИ)
	Есть		Нет		p , Пирсон, %*	Ошибки I и II рода, %**	p {ИОР<0}, %***	
	n	АГ	n	АГ				
Работники ПО «Маяк» ($n = 438$ человек)								
Наследственная предрасположенность к РЖ	26	8	412	57	1,8	3,3	1,1	2,27 (1,29–3,57)
Гастрит в анамнезе	72	16	366	49	5,4	7,4	2,7	1,68 (1,08–2,50)
Пол (женский)	151	29	287	36	7,6	9,2	3,1	1,53 (1,05–2,21)
Прием препаратов, повреждающих СОЖ	207	36	231	29	15,5	15,8	7,8	1,38 (0,95–2,01)
Курение (оба пола)	157	14	281	51	0,9	2,9	99,6	0,51 (0,31–0,78)
Употребление алкоголя	331	49	107	16	97,0	48,8	54,4	0,97 (0,65–1,52)
Наследственная предрасположенность к ЯБ	49	5	389	60	33,3	25,7	79,7	0,73 (0,34–1,33)
Работники городских организаций ($n = 104$ человека)								
Наследственная предрасположенность к РЖ	2	0	102	5	—	20,8	16,2	3,73 (0,29–14,7)
Гастрит в анамнезе	28	2	76	3	—	27,6	20,3	1,92 (0,50–6,71)
Пол (женский)	39	2	65	3	—	43,4	40,8	1,20 (0,31–4,23)
Прием препаратов, повреждающих СОЖ	41	3	63	2	—	24,8	16,7	2,08 (0,59–8,08)
Курение (оба пола)	34	1	70	4	—	39,2	64,9	0,73 (0,14–2,68)
Употребление алкоголя	84	3	20	2	—	16,6	90,9	0,35 (0,10–1,31)
Наследственная предрасположенность к ЯБ	15	0	89	5	—	39,6	63,5	0,68 (0,05–3,33)

Примечания:

В графу «гастрит в анамнезе» не включены язвенно-подобные гастриты

* – различия достоверны при значении < 5 %

** – различия достоверны при значении < 10 %

*** – различия достоверны при значении < 5 % или > 95 %

их непрерывная доля – β -распределению. Это обстоятельство порождает неустранимое систематическое смещение оценки вероятности ошибки статистического вывода.

В качестве альтернативы предлагается рассматривать либо два фактических β -распределения оценок доли случаев, что дает оценки ошибок I и II рода, либо одно фактическое распределение разности β -распределенных долей. В первом случае в качестве уровня значимости, позволяющего идентифицировать статистическую значимость отличий абсолют-

ного риска исследуемых событий в сравниваемых группах, была принята величина ~10 % при условии равенства ошибок I и II рода. Замечено, что типичным критическим значениям p от 1 % до 5 % соответствует уровень истинных ошибок I и II рода менее 10 %. Известно также, что 10 %-ый уровень для ошибки II рода соответствует 90 % мощности вывода о значимости наблюдаемых отклонений, что широко распространено в статистике. Иногда известные экспертные организации в области радиационно-эпидемиологических исследований (НКДАР) применяют и

менее жесткие требования — до 80 % мощности вывoda [23].

В другом случае в качестве меры ошибки статистического вывода оценена также вероятность наблюдения событий с отрицательным избыточным риском (ИОР). В отличие от величины p , это — направленный критерий. Очевидно, в тех ситуациях, когда $p\{\text{ИОР} < 0\} < 5\%$ или $p\{\text{ИОР} < 0\} > 95\%$, можно говорить о статистической значимости отличий.

Наконец, для окончательного заключения о мере воздействия предрасполагающих факторов на развитие АГ использовали вычисление относительного риска, рассматриваемого как отношение двух β -распределенных величин. Как оказалось, по всем оценочным критериям согласие было достигнуто для факторов наследственной предрасположенности и курения. По другим факторам векторы оценок совпадали, разница заключалась лишь в степени достоверности выводов (табл. 3). Таким образом, использование различных видов статистической оценки подтверждает неслучайный характер наличия или отсутствия влияния изученных факторов риска на развитие АГ.

Авторы отдают себе отчет в том, что анализ данных в 13-мерном факторном пространстве предполагает завершение исследования с использованием многофакторной статистической регрессии, например, подобной логистической. Однако анализ сознательно отложен на будущее, поскольку до выявления основных закономерностей невозможно остановиться на какой-либо предпочтительной многофакторной модели, адекватно описывающей всю совокупность наблюдений, и проводить его распространенным методом пошаговой регрессии. Полное многофакторное исследование фактически было заменено разнообразными проекциями на пространства меньшей размерности. По мере накопления наблюдений работа с многофакторными моделями будет продолжена.

В зависимости от направленности влияния на развитие АГ непроизводственные факторы в группе профессиональных работников ПО «Маяк» можно подразделить следующим образом:

- факторы, увеличивающие риск развития АГ: рак желудка у родственников первой линии родства; женский пол; наличие у пациента не язвенно-подобных гастритов;
- факторы, влияние которых статистически не значимо: употребление алкоголя, наследственная предрасположенность к ЯБ, прием препаратов, повреждающих слизистую оболочку желудка (СОЖ);
- фактор, статистически значимо снижающий риск развития АГ: курение.

Роль генетического полиморфизма в развитии предопухолевых изменений эпителиоцитов СОЖ представлена в целом ряде молекулярно-генетических работ [21]. Значительно меньше сведений о реализации семейной предрасположенности на организ-

менном уровне. Показано, что у 50 % лиц, имеющих матерей с АГ, возникает АГ [24]. Настоящее исследование — одно из немногих, в котором продемонстрирована связь между развитием АГ у пациента и семейным анамнезом РЖ. При этом преимущество в плане передачи наследственной предрасположенности имели матери, больные РЖ. Действительно, у представителей выделенного «малого» кластера, имевших наследственную предрасположенность к РЖ по материнской линии, АГ диагностирован в 42 % случаев. Напротив, среди членов «среднего» кластера без семейного анамнеза РЖ АГ наблюдался только в 8 % случаев. Таким образом, неоднородность исследуемой выборки в определяющей мере была связана с фактором наследственности.

Представление о влиянии пола на развитие АГ в литературе неоднозначно. Сообщают об отсутствии гендерных различий [25]. В то же время есть сведения о более высоком риске развития АГ среди женщин [26], что согласуется с полученными нами данными о повышении риска АГ у женщин (табл. 3).

Значимость курения в развитии АГ является дискуссионной. Опубликованы данные об отсутствии связи между курением и развитием АГ [27, 28]. Из результатов настоящей работы следует, что курение снижает риск атрофии СОЖ. Это, на первый взгляд, кажется парадоксальным и входит в противоречие с существующим представлением о курении как предрасполагающем факторе развития РЖ [20]. Одним из предположений отсутствия влияния курения на развитие АГ может быть наличие конкурентных взаимоотношений на уровне регуляции или генетического доминирования за места связывания между действием никотина и гуморальных факторов атрофии СОЖ. Известно, что при длительном воздействии никотина увеличивается масса главных и париетальных клеток желудка и стимулируется выработка пепсиногена-1 [29], что способствует реализации предрасположенности к развитию ЯБ и других кислотозависимых заболеваний, но не атрофии СОЖ. Действительно, в нашем исследовании у курящих лиц уровень ПГ-1 был в 1,4 раза выше, чем у некурящих. Коэффициент корреляции между индивидуальными значениями концентрации ПГ-1 и статуса курения составил 0,16 при пороге значимости 0,09 с уровнем $p = 0,05$. Относительный риск ЯБ среди курящих лиц был выше, чем у некурящих, и составил 1,57 (90 % ДИ 1,20–2,05).

Поскольку факт наличия антител к *H. pylori* являлся в данном исследовании составной частью алгоритма заключения о функциональном статусе СОЖ, мы сочли некорректным проводить оценку риска развития АГ под воздействием хеликобактерной инфекции. Следует отметить, что не все АГ ассоциированы с *H. pylori*. Выделен отдельно морфологический тип АГ, так называемый аутоиммунный АГ, который развивается в отсутствие *H. pylori*. Как

следует из данных табл. 4, различия между основной группой и группой сравнения по частоте АГ, не обусловленного хеликобактериозом, были статистически незначимыми. Напротив, распространенность *H. pylori*-ассоциированного АГ среди лиц основной группы была выше, чем среди лиц группы сравнения. При сопоставлении распространенности АГ двух типов внутри каждой из групп обращает внимание, что в отличие от группы сравнения среди обследованных производственников существенно чаще встречался хеликобактерный АГ, чем аутоиммунный АГ: ОР составил 2,55 (90 % ДИ 1,58–4,01). Очевидна необходимость более детального изучения значимости аутоиммунного состояния организма для развития АГ.

Аналогичная направленность влияния производственных факторов риска на развитие АГ отмечена и для лиц группы сравнения (табл. 3), однако из-за небольшого количества случаев АГ достоверность связи не удалось выявить. Тем не менее, близость медианных значений ОР АГ при изученных факторах риска в обеих группах убеждает в том, что увеличение выборки группы сравнения позволит обнаружить статистическую значимость связи. Таким образом, можно думать, что основные производственные предрасполагающие факторы проявляли свое влияние примерно с одинаковой силой в обеих группах вне зависимости от профессии.

С целью выяснения причин возрастания распространенности АГ среди работников атомного производства был проведен статистический анализ связи заболевания с производственными факторами, одним из которых является воздействие вредных химических

веществ. Как оказалось, более существенной была связь с воздействием неорганических соединений по сравнению с органическими соединениями (табл. 5). Основную долю неорганических химических соединений составляли азотистые вещества (97 %), такие как азотная кислота, окислы азота. Эти химические вещества относят к гастротропным, они вызывают цитодеструктивный процесс в железистом эпителии желудка и могут привести к развитию атрофических изменений слизистой оболочки желудка [30].

Вопреки нашему предположению, в исследованной выборке из профессиональных работников ПО «Маяк» не удалось выявить статистически значимого влияния фактора облучения на развитие АГ (табл. 5). Возможно, проявлению действия радиационного фактора препятствует естественная биологическая вариабельность изучаемого эффекта и большой разброс нерадиационных факторов. В связи с этим для оценки значимости радиационного воздействия в реализации АГ было предпринято дополнительное исследование методом «случай — база». Главным условием данного анализа было формирование сравнительно однородной группы с целью максимального нивелирования значимых факторов риска, при этом одни мешающие факторы были учтены при отборе, влияние других факторов предполагалось оценить статистическими методами. Критериями включения в группу были: мужской пол, возраст от 58 до 62 лет. Согласно этим критериям, в группу вошли 50 чел. («база» исследования). Границу решения для разделения на две подгруппы по дозе внешнего облучения получили математическим способом — путем под-

Таблица 4

Распространенность атрофического гастрита, ассоциированного и не ассоциированного с *H.pylori* среди лиц обследованных групп

Группы		Распространенность различных типов АГ, центральная оценка (диапазон), %		ОР (90 % ДИ)
		<i>H. pylori</i> -ассоциированный АГ	Аутоиммунный АГ (без <i>H.pylori</i>)	
Сравнения	Работники городских организаций (104 чел.)	2,9 (1,3–7,2)	1,93 (0,78–5,9)	1,37 (0,38–5,43)
		10,7* (8,6–13,4)	4,1 (2,9–6,0)	2,55 (1,68–4,01)

Примечание:

* — различия с группой сравнения статистически значимы по Пирсону, $p < 5\%$

Таблица 5

Оценка влияния факторов производственного характера на распространенность атрофического гастрита в группе работников ПО «Маяк»

Предрасполагающий фактор	Наличие фактора				Оценка ошибочности заключения о наличии связи		ОР (90 % ДИ)
	есть		нет		Ошибки I и II рода*, %	$p \{IOP < 0\}^{**}, \%$	
	<i>n</i>	АГ	<i>n</i>	АГ			
Неорганические вещества	86	18	352	47	9,4	3,7	1,58 (1,04–2,33)
Органические вещества	40	8	398	57	19,8	14,1	1,45 (0,8–2,36)
Внутреннее облучение	119	20	319	45	29,2	22,5	1,21 (0,8–1,77)
Внешнее облучение	251	34	187	31	26,4	81,4	0,65 (0,56–1,19)

Примечания:

* — различия достоверны при значении $< 10\%$

** — различия достоверны при значении $< 5\%$

бора, и она составила 150 мГр. Следует отметить, что эта граница решения близка к предельно допустимой дозе внешнего облучения персонала, регламентированной в НРБ-99/2009 [31].

В первую, высокодозовую, подгруппу попали 12 чел. с дозой внешнего облучения, равной или больше 150 мГр (средняя доза 261,7 мГр). Вторую, низкодозовую, подгруппу составили 38 чел. с дозой меньше 150 мГр (средняя доза 46,4 мГр). В некоторых случаях имело место сочетанное облучение, однако влияние внешнего и внутреннего облучения разделить не представилось возможным. Среди 50 чел. были выявлены 5 пациентов с АГ в высокодозовой подгруппе (42 %) и 5 пациентов в низкодозовой подгруппе (13 %). В каждой из двух подгрупп было подсчитано количество лиц, подвергавшихся воздействию мешающих факторов, и оценена статистическая значимость различий между группами по этим факторам.

Как оказалось, различия между дозовыми подгруппами были статистически незначимы по факторам контакта с вредными химическими соединениями, наследственной предрасположенности, инфицированности *H. pylori*; на грани статистической значимости по наличию не язвенно-подобных гастритов и курению. В искусственно образованной «рафинированной» группе, относительный риск развития АГ желудка среди работников высокодозовой подгруппы оказался статистически значимо выше, чем среди лиц, облученных в меньшей дозе: ОР = 2,92 (90 % ДИ 1,27–6,82). В рамках линейной беспороговой модели это позволяет говорить о высоком коэффициенте относительного избыточного риска на единицу дозы: ИОР / Гр = 8,92 Гр⁻¹ (90 % ДИ 1,25–27,0). Столь высокие значения очень редко имеют место для основной массы тканевых радиогенных эффектов. Отметим также, что в большинстве эпидемиологических исследований отдаленных стохастических последствий воздействия ионизирующего излучения также не наблюдается оценок, превышающих 1,0 Гр⁻¹. Полученный нами вывод определяется сравнительно малыми численными значениями ошибок в оценке неоднородности распределения лиц с патологией, найденными с учетом байесовского подхода (P{ИОР < 0} = 1,9 %, ошибка I,II рода = 6,5 %). По критерию Пирсона соответствующая таблица «случай – контроль» характеризуется величиной $\chi^2 = 4,63$. Это соответствует величине $p = 3,1$ %.

Таким образом, при обследовании репрезентативной группы работников ядерного производства с использованием современного серологического способа диагностики состояния СОЖ были выделены различные фенотипы гастрита и впервые проведена статистическая оценка влияния некоторых эндо- и экзогенных факторов на развитие атрофических изменений в СОЖ. Безусловно важным для оценки механизмов развития АГ является исследование связи с другими факторами риска. В дальнейшем пред-

полагается изучение ассоциации АГ с диетическим фактором, с приемом синтетических нестероидных противовоспалительных средств, а также уточнение вопроса о влиянии длительности и характера воздействия гастротропных азотистых соединений на развитие АГ.

Выводы

1. Выявлено статистически значимое увеличение распространенности атрофического гастрита среди работников ПО «Маяк» по сравнению с лицами, не подвергавшимися воздействию вредных профессиональных факторов (14,8 % против 4,8 %, $p < 5$ %).

2. Обнаружено статистически значимое возрастание риска развития атрофического гастрита при воздействии ионизирующего излучения в дозах 150 мГр и выше (ОР = 3,62, 90 % ДИ 1,53–9,12), а также неорганических химических соединений (ОР = 1,58, 90 % ДИ 1,04–2,33).

3. На развитие атрофического гастрита предрасполагающее влияние оказали следующие непродуцируемые факторы: семейный анамнез рака желудка (ОР = 2,27, 90 % ДИ 1,29–3,57); наличие неязвенных заболеваний желудка (ОР = 1,68, 90 % ДИ 1,08–2,5); женский пол (ОР = 1,53, 90 % ДИ 1,05–2,21).

4. Статистически значимый сдерживающий эффект на развитие атрофического гастрита выявлен для фактора курения (ОР = 0,51, 90 % ДИ 0,31–0,78).

Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований по уточнению оценок риска радиационно-индуцированных предраковых заболеваний желудка и ставят вопрос о необходимости выявления атрофического гастрита у работников, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующим излучением и химическими веществами, с целью проведения индивидуальной профилактики рака желудка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка. // Вопросы онкологии, 2013, **59**, № 5, С. 565–570.
2. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2006, **20**, No. 4, P. 633–649.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. FACSAL on CEP. // Cancer Res., 1992, **52**, P. 6735–6742.
4. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. // Int. J. Cancer, 1985, **35**, P. 173–177.
5. Кошурникова Н.А., Окатенко П.В., Фомин Е.П. и соавт. Некоторые показатели заболеваемости и смертности от злокачественных новообразова-

- ний среди населения Озерска за период с 1994 по 2004 г. // Медицина экстрем. ситуаций, 2006, № 4, С. 30–40.
6. *Кабашева Н.Я.* Клинико-морфологическая характеристика заболеваний желудка у больных хронической лучевой болезнью в отдаленном периоде и у работников радиохимического производства. — М.: Дисс. канд. мед. наук, 1984, 153 с.
 7. *Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. и соавт.* Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрилина-17 и пепсиногена-1 в сыворотке. // Клини. персп. гастроэнтер. гепатол., 2003, № 4, С. 26–32.
 8. *Miki K., Fujishiro M., Kodashima S., Yahagi N.* Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. // Dig. Endosc., 2009, **21**, No. 2, P.78–81.
 9. *Jolliffe I.T.* Principal Component Analysis. 2nd ed. — NY: Springer, 2002, 487 pp.
 10. *Обеснюк В.Ф., Хромов-Борисов Н.Н.* Интервальные оценки показателей сравнительного медико-биологического исследования. // В. сб. научных трудов 10-й межвуз. междунар. телеконференции «Актуальные проблемы современной науки». — Томск, 2013, **2**, № 1, С. 154–156.
 11. *Upton G.J.G.* The Analysis of Cross-tabulated Data. — NY: John Wiley and Sons, 1978, 160 pp.
 12. Эпидемиологический словарь. Под ред. *Дж. М. Ласма.* — М.: ОИЗ, 2009, 316 с.
 13. Правила проверки согласия опытного распределения с теоретическим. Часть 1. // Рекомендации по стандартизации: Р 50.1.033-2001. — М.: Госстандарт России, 2002, 174 с.
 14. *Elashov J.D., Lemeshow S.* Sample size determination in epidemiologic studies // In Handbook of Epidemiology. Ed. By *W. Ahrens, I. Pigeot.* — Springer, 2004, P. 559–594.
 15. *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.
 16. *Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Новикова Л.И.* Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель». // Эксперим. клин. гастроэнтерол., 2009, № 2, прил. 1, С. 80.
 17. *Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С. и соавт.* Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет. // РЖГГК, 2012, **22**, № 4, С. 27–31.
 18. *Kuwahara Y., Kono S., Eguchi H. et al.* Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, *H. pylori* and environmental factors in Japanese men. // Scand. J. Gastroenterology, 2000, **35**, No. 5, P. 476–481.
 19. *Дорн О.Ю., Песков С.А., Потеряева Е.Л. и соавт.* Факторы риска в развитии гастропатий у рабочих пылеопасных профессий. // Медицина труда и пром. экология, 2011, № 2, С. 23–27.
 20. *Panopom S.I.* Гастриты. Пособие для врачей. — М.: Медпрактика, 2010, 19 с.
 21. *Hishida A., Matsuo K., Goto Y., Hamajima N.* Genetic predisposition to *Helicobacter pylori*-induced gastric precancerous conditions. // World J. Gastrointest. Oncol., 2010, **2**, No. 10, P. 369–379.
 22. *Sun L.P., Guo X.L., Zhang Y. et al.* Impact of pepsinogen C polymorphism on individual susceptibility to gastric cancer and its precancerous conditions in a Northeast Chinese population. // J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2009, **135**, P. 1033–1039.
 23. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report., **1A**. — NY: United Nations Publication, 2008, 383 pp.
 24. *Bonney G.E., Elston R.C., Correa P. et al.* Genetic etiology of gastric carcinoma: 1. Chronic atrophic gastritis. // Genet. Epidemiol., 1986, **3**, No. 4, P. 213–214.
 25. *Muszyński J., Biernacka D., Siemińska J., et al.* Effect of age and sex on the occurrence of gastritis changes in gastric mucosa. // Pol. Arch. Med. Wewn., 1996, **95**, No. 6, P. 542–548.
 26. *Tokui N., Nishisaka S., Mizoue T. et al.* A sero-epidemiological study on atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. // JUOEN, 1996, **18**, No. 2, P. 133–140.
 27. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. The Eurohepygast Study Group. // Gut, 2002, **50**, P. 779–785.
 28. *Hishida A., Matsuo K., Goto Y. et al.* Smoking behavior and risk *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. // Asian. Pac. J. Cancer Prev., 2010, **11**, No. 2, P. 313–317.
 29. *Parente F., Lazzaroni M., Sangaletti O. et al.* Cigarette smoking, gastric acid secretion and serum pepsinogen-1 concentration in duodenal ulcer patients. // Gut, 1985, **26**, No. 12, P. 1327–1332.
 30. *Помыткина Т.Е.* Содержание гастрилина-17 и пепсиногена-1 в сыворотке крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при производственном контакте с азотистыми соединениями // Клинич. лаборатор. диагностика, 2009, № 311, С. 16–19.
 31. СанПин 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности НРБ–99/2009. — Утверждены постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 7.07.2009.

Поступила: 08.12.2014

Принята к публикации: 23.04.2015

Л.Н. Белых, А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, В.П. Невзоров

О ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОЦЕНКАХ СРЕДНЕГО РИСКА ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ И ПРАВОМЕРНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАКОНОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

L.N. Belyh, A.P. Biryukov, E.V. Vasiliev, V.P. Nevzorov

About the Theoretical Estimates the Average Risk of Death and Legality of the Application of Various Laws of Probability Distributions in Epidemiological Studies

РЕФЕРАТ

Цель: Теоретически подтвердить целесообразность использования эмпирических формул для расчета средних рисков смертности и применения различных законов распределения вероятностей для статистического анализа данных наблюдений.

Результаты: Получены оценки среднего значения риска смерти с различными степенями точности через функцию риска и функцию распределения времени наступления нежелательного события. Получена статистическая оценка риска в частном случае (экспоненциальное распределение) методом максимального правдоподобия. Продемонстрированы взаимозаменяемости законов распределения вероятностей в эпидемиологии.

Выводы: Рассмотрение времени наступления нежелательного события в виде непрерывной конечной положительной случайной величины позволило при помощи функции риска построить ее функцию распределения и получить с различными степенями точности оценки среднего значения риска.

Проделанная работа может служить теоретической основой для использования эмпирических формул при расчетах средних рисков смертности с применением различных законов распределения вероятностей статистического анализа данных наблюдений.

Ключевые слова: функция риска, среднее значение риска, законы распределения, статистическая оценка риска

ABSTRACT

Purpose: To confirm theoretically the usefulness of empirical formulas for the calculation of the average risk of mortality and the use of various laws of probability distribution for the statistical analysis of observational data.

Results: Estimations of the average value of the risk of death with varying degrees of accuracy by the risk function, the distribution function of the risk, time of occurrence of an undesirable event. Obtain statistical assessment of risk in a particular case (the exponential distribution) by maximum likelihood. Show cased interchangeability laws of probability distribution in epidemiology.

Conclusion: The time of onset of adverse events issued in the form of a continuous finite positive random variable. It enabled to construct a distribution function and to obtain estimates of the average value of the risk with varying degrees of accuracy.

Existing work can serve as a theoretical basis for the use of empirical formulas for calculation of average value of the risk function with various laws of probability distribution of statistical data analysis.

Key words: risk function, average value of the risk function, distribution laws, statistical evaluation of the risk

Введение

В настоящее время эмпирические формулы для расчета средних рисков смертности и применения различных законов распределения вероятностей для статистического анализа результатов наблюдений находят все большее распространение. Так, например, специалисты IARC [1] представляют риск смерти как отношение числа случаев смерти к количеству человеко-лет наблюдения и рассматривают три закона распределения результатов (нормальный, пуассоновский и биномиальный) при обработке данных. Понятие функции риска упоминают специалисты в документах НКДАР ООН [2], но не рассматривают его как строгое математическое определение функции рисков.

В работе предложен вариант представления времени наступления смерти в виде непрерывной случайной величины в характеристике показателя

функции распределения по уровню среднего значения риска смерти, где предусмотрена возможность использования интервала человеко-лет наблюдения с выходом на разную степень точности относительно используемых эмпирических формул.

Переход к характеристике среднего значения риска смерти на соответствующей территории является источником для получения статистических характеристик при эпидемиологических исследованиях по выявлению риска наступления нежелательного события (заболевания, смерти) для человека, находящегося на рассматриваемой территории.

Такой подход предназначен для специалистов, занимающихся проблемой состояния здоровья населения и оценивающих значимость влияния регистрируемого фактора воздействия на исследуемой территории, в частности, для специалистов по радиационной эпидемиологии.

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

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: valerij.nevzorov@mail.ru

Теоретическое подтверждение такой возможности открывает дорогу практическому использованию описанного подхода практическому здравоохранению вне зависимости от конкретного фактора, учитываемого в каждом отдельном случае, в том числе и радиационной эпидемиологии.

Определение функции риска, ее свойства и оценки среднего значения риска

Рассмотрим положительную конечную непрерывную случайную величину $t_{\text{наст}}$ – момент наступления некоего нежелательного бесповторного события в жизни человека. Таким событием является смерть человека по любой причине. По определению $0 < t_{\text{наст}} < \infty$. Непрерывность случайной величины $t_{\text{наст}}$ предполагает существование непрерывной функции ее распределения [3]:

$$R(t) = P(t_{\text{наст}} < t), t \in [0, \infty), \quad (1)$$

$$R(0) = 0, \quad (2)$$

$$R(\infty) = 1 \quad (3)$$

и кусочно-непрерывной производной этой функции – плотности распределения вероятностей [3]:

$$r(t) = \frac{dR}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t)}{\Delta t}. \quad (4)$$

Функция $R(t)$ является неотрицательной неубывающей ограниченной функцией: $0 \leq R(t) \leq 1$. Справедливо равенство $R(t) = \int_0^t r(t) dt$ и цепочка равенств

$$P(a \leq t_{\text{наст}} \leq b) = P(a \leq t_{\text{наст}} < b) = P(a < t_{\text{наст}} \leq b) = P(a < t_{\text{наст}} < b) = \int_a^b r(t) dt = R(b) - R(a).$$

Условия (2) и (3) являются следствием определения случайной величины $t_{\text{наст}}$. В самом деле, $R(0) = P(t_{\text{наст}} < 0) = 0$ как вероятность невозможного события и $R(\infty) = P(t_{\text{наст}} < \infty) = 1$ как вероятность достоверного события. Независимую переменную можно интерпретировать как текущее время или как текущий возраст человека.

Таким образом, функция $R(t)$ есть вероятность того, что рассматриваемое нежелательное событие наступит в полуоткрытом интервале $[0, t)$. Тогда вероятность того, что в указанном интервале событие не произойдет, есть

$$Q(t) = P(t_{\text{наст}} \geq t) = 1 - P(t_{\text{наст}} < t) = 1 - R(t). \quad (5)$$

Введем в рассмотрение вероятность того, что нежелательное событие произойдет в малом интервале $[t, t + \Delta t)$ при условии, что оно не произошло ранее, т.е.

$$P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t / t_{\text{наст}} \geq t) = P(A / B),$$

где $A = \{t_{\text{наст}} : t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t\}$

$$\text{и } B = \{t_{\text{наст}} : t_{\text{наст}} \geq t\}. \quad (6)$$

Очевидно, что пересечение $A \cdot B = A$ и

$$P(A / B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(A)}{P(B)}, \quad (7)$$

где

$$P(A) = P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t) = R(t + \Delta t) - R(t) = \Delta R(t),$$

$$P(B) = P(t_{\text{наст}} \geq t) = 1 - P(t_{\text{наст}} < t) = 1 - R(t). \quad (8)$$

Определим величину $\lambda(t)$ как

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq t_{\text{наст}} < t + \Delta t / t_{\text{наст}} \geq t)}{\Delta t} \quad (9)$$

и назовем ее функцией риска. Согласно (9), функция риска – это вероятность того, что нежелательное событие наступит в течение короткого интервала времени $[t, t + \Delta t)$, $\Delta t \rightarrow 0$, при условии, что оно не произошло ранее.

С учетом (7) и (8) получим

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(A / B)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(A)}{\Delta t \cdot P(B)} = \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta R(t)}{\Delta t(1 - R(t))} = \frac{dR/dt}{1 - R(t)}. \end{aligned}$$

Из последнего равенства, с учетом (2) и (4) следует

$$\lambda(t) = \frac{r(t)}{1 - R(t)} \quad (10)$$

и

$$R(t) = 1 - e^{-\int_0^t \lambda(t) dt}. \quad (11)$$

Введем индикатор рассматриваемого события как дискретную случайную величину вида:

$$S(t) = \begin{cases} 1 & \text{с вероятностью } R(t), \\ 0 & \text{с вероятностью } Q(t) = 1 - R(t). \end{cases} \quad (12)$$

Единица указывает на то, что событие произошло, а ноль – событие не произошло.

Вычислим математическое ожидание и дисперсию случайной величины S :

$$M(S(t)) = 1 \cdot R(t) + 0 \cdot Q(t) = R(t)$$

$$\begin{aligned} D(S(t)) &= M(S^2(t)) - M^2(S(t)) = \\ &= 1^2 \cdot R(t) + 0^2 \cdot Q(t) - R^2(t) = R(t) \cdot Q(t). \end{aligned}$$

Пусть имеется группа из N человек, каждый со своим индикатором $S_i(t)$ в виде (12), $i = \overline{1, N}$. Тогда математическое ожидание и дисперсия суммы показателей всех индикаторов равны

$$\begin{aligned} M(\sum_{i=1}^N S_i(t)) &= \sum_{i=1}^N M(S_i(t)) = \\ &= \sum_{i=1}^N R(t) = N \cdot R(t) \end{aligned} \quad (13)$$

$$D(\sum_{i=1}^N S_i(t)) = \sum_{i=1}^N D(S_i(t)) = \\ = \sum_{i=1}^N Q(t) \cdot R(t) = N \cdot R(t) \cdot Q(t). \quad (14)$$

При вычислении предполагалась независимость показаний индикаторов.

Тогда функция риска $\lambda(t)$ есть:

$$\lambda(t) = \frac{\frac{dR}{dt}}{1-R(t)} = \frac{N \frac{dR}{dt}}{N(1-R(t))} = \frac{\frac{dm(t)}{dt}}{N-m(t)}, \quad (15)$$

где $m(t) = N \cdot R(t)$ – математическое ожидание числа событий, произошедших в интервале $[0, t)$.

Введем $N(t) = N - m(t)$ – математическое ожидание числа не наступивших из N возможных в интервале $[0, t)$ событий. Функция $N(t)$ – неотрицательная невозрастающая функция, потому что $N = const > 0$, $0 \leq m(t) = N \cdot R(t) \leq N$ и $m(t)$ – неубывающая функция в силу $\frac{dm}{dt} = N \frac{dR}{dt} = N \cdot r(t) \geq 0$.

Тогда, согласно (15):

$$\lambda(t) = \frac{\frac{dm(t)}{dt}}{N-m(t)} = -\frac{\frac{dN(t)}{dt}}{N(t)} = -\frac{d \ln N(t)}{dt} \geq 0, \quad (16)$$

то есть функция риска $\lambda(t)$ есть абсолютная величина скорости убывания логарифма математического ожидания числа не наступивших в интервале $[0, t)$ нежелательных событий из N возможных $N(t)$. Отсюда при очевидном начальном условии $N(0) = N$ следует

$$\int_0^t \lambda(t) dt = -\ln N(t) \Big|_0^t = \ln N(0) - \ln N(t) = \\ = \ln \frac{N(0)}{N(t)} = \ln \frac{N}{N-m(t)} = \ln \left(1 + \frac{m(t)}{N-m(t)} \right). \quad (17)$$

Интеграл слева по теореме о среднем значении [3] представим в виде:

$$\int_0^t \lambda(t) dt = \lambda(\xi) \cdot (t - 0) = \lambda(\xi) \cdot t, \quad (18)$$

где $\xi \in [0, t)$.

Зафиксируем некий момент времени $t = t_{fin}$, который можно интерпретировать как время окончания эксперимента или наблюдения. Пусть T – длина интервала $[0, t_{fin})$ (интервала наблюдения), т.е. $T = t_{fin} - 0 = t_{fin}$. Тогда $t = t_{fin} = T$ и $\xi \in [0, T)$. Обозначив $\lambda_{cp} = \lambda(\xi)$, из (18) и (17) получим:

$$\int_0^T \lambda(t) dt = \lambda_{cp} \cdot T = \ln \left(1 + \frac{m}{N-m} \right), \quad (19)$$

где $m = m(T)$ – математическое ожидание числа наступивших в интервале $[0, T]$ нежелательных событий.

Из (19) следует, что среднее в смысле (18) значение функции риска $\lambda(t)$ на интервале $[0, T]$ есть:

$$\lambda_{cp} = \frac{1}{T} \ln \left(1 + \frac{m}{N-m} \right). \quad (20)$$

Укажем приближения правой части равенства (20) (приближения логарифмической функции), основанные на свойствах логарифмической функции $\ln(1+x)$ (выпуклость, разложение в ряд Тейлора, тео-

рема Лейбница об остатке знакопередающегося ряда [3]).

Прежде всего, при $N > m$ выполняется строгое двойное неравенство

$$\frac{m}{NT} < \lambda_{cp} < \frac{m}{(N-m)T}. \quad (21)$$

В самом деле, для любого $x \geq 0$ справедливо $\frac{1}{(1+x)^2} \leq \frac{1}{1+x} \leq 1$, причем равенство возможно только при $x = 0$. Тогда по свойствам определенного интеграла $\forall x^* \geq 0$ справедливо:

$$\int_0^{x^*} \frac{dx}{(1+x)^2} \leq \int_0^{x^*} \frac{dx}{1+x} \leq \int_0^{x^*} 1 \cdot dx,$$

или

$$\frac{x^*}{1+x^*} \leq \ln(1+x^*) \leq x^*,$$

причем равенство возможно только при $x^* = 0$. Подставив сюда значение $x^* = \frac{m}{N-m} > 0$, получим:

$$\frac{m}{N} < \ln \left(1 + \frac{m}{N-m} \right) < \frac{m}{N-m}.$$

Разделив все три части этого неравенства на продолжительность интервала наблюдения T , придем к искомому результату – строгому неравенству (21).

Следует иметь в виду, что среднее значение риска $\lambda_{cp} = \lambda(\xi) = \frac{1}{T} \int_0^T \lambda(t) dt$, где $\xi \in [0, T]$, не является постоянной величиной, а зависит от интервала наблюдения T . Даже при исследованиях одной и той же выборки на разных интервалах наблюдения будут получены разные средние значения риска. Однако, как будет показано ниже, при $m \ll N$, левая и правая границы неравенства (21) достаточно близки (являются эквивалентными бесконечно малым величинам, т.е. предел их отношения при $m \rightarrow 0$ равен единице) и могут быть использованы в качестве оценок среднего значения риска.

Приближенные значения для λ_{cp} находятся из следующих равенств, справедливых с различными степенями точности:

а) с точностью до величин, эквивалентных $O\left(\frac{1}{2} \left(\frac{m}{N}\right)^2\right)$,

$$\lambda_{cp} T = \frac{m}{(N-m)} \quad (\text{то есть } \lambda_{cp} = \frac{m}{(N-m)T}). \quad (22)$$

и

$$\lambda_{cp} T = \frac{m}{N} \quad (\text{то есть } \lambda_{cp} = \frac{m}{NT}). \quad (23)$$

б) с точностью до величин, эквивалентных $O\left(\frac{1}{3} \left(\frac{m}{N}\right)^3\right)$,

$$\lambda_{cp} T = \frac{m}{(N-m)} - \frac{1}{2} \left(\frac{m}{N-m}\right)^2 \quad (24)$$

и

$$\lambda_{cp} T = \frac{m}{N} + \frac{1}{2} \left(\frac{m}{N}\right)^2. \quad (25)$$

Пример.

Пусть $m = 1 \cdot 10^3, N = 25 \cdot 10^3, T = 20$ (лет). Тогда согласно формуле (20) точное значение λ_{cp} есть:

$$\lambda_{cp} = \frac{1}{T} \ln\left(1 + \frac{m}{N-m}\right) = \frac{1}{20} \ln\left(1 + \frac{1}{25-1}\right) = \\ = \frac{1}{20} \ln \frac{25}{24} = \frac{1}{20} (\ln 25 - \ln 24) = 204,11 \cdot 10^{-5}.$$

Получим оценки λ_{cp}

а) по формулам (22) и (23):

$$\lambda_{cp} = \frac{m}{(N-m)T} = \frac{1}{24 \cdot 20} = 208,33 \cdot 10^{-5}$$

и

$$\lambda_{cp} = \frac{m}{NT} = \frac{1}{25 \cdot 20} = 200,00 \cdot 10^{-5};$$

б) по формулам (24) и (25)

$$\lambda_{cp} = \frac{1}{T} \left(\frac{m}{(N-m)} - \frac{1}{2} \left(\frac{m}{(N-m)} \right)^2 \right) = 203,99 \cdot 10^{-5}$$

и

$$\lambda_{cp} = \frac{1}{T} \left(\frac{m}{N} + \frac{1}{2} \left(\frac{m}{N} \right)^2 \right) = 204,00 \cdot 10^{-5}.$$

Статистическая оценка риска методом максимального правдоподобия в экспоненциальном случае

Предположим, что функция риска (или просто риск) является постоянной положительной величиной λ , т.е. $\lambda(t) \equiv \lambda = \text{const} > 0$ для всех $t \geq 0$. Тогда из общего вида функции распределения (11) следует

$$R(t) = 1 - e^{-\int_0^t \lambda dt} = 1 - e^{-\lambda t}. \quad (26)$$

Закон распределения (26) называется экспоненциальным, или показательным.

Пусть $t \in [0, T]$, где T – одновременно и продолжительность интервала наблюдения, и время окончания наблюдения $t_{fin} = T$. Это возможно, если время начала наблюдения считать нулем: $t_0 = 0$. Рассмотрим группу из N индивидуумов на интервале $[0, T]$, в котором произошло m случаев наступления нежелательных событий, причем каждый i -ый случай произошел в свой i -ый момент времени $t_i, i = \overline{1, m}$.

Индикатором состояния i -го индивидуума ($i = \overline{1, m}$) является дискретная случайная величина:

$$S_i = \begin{cases} 1 \text{ с вероятностью } R(t_i) = 1 - e^{-\lambda t_i}, \\ 0 \text{ с вероятностью } Q(T) = 1 - R(T) = e^{-\lambda T}. \end{cases} \quad (27)$$

Единица указывает на то, что событие с вероятностью $R(t_i)$ произошло в интервале $[0, t_i] \subset [0, T]$, а ноль – на то, что с вероятностью $Q(T)$ в интервале $[0, T]$ ничего не случилось (события не произошло).

Запишем $R(t_i)$ в виде, удобном для анализа, опуская индекс i :

$$R(t) = 1 - e^{-\lambda t} = e^{-\lambda t} (e^{\lambda t} - 1) = \\ = e^{-\lambda t} \left(\lambda t + e^{\lambda \delta} \frac{(\lambda t)^2}{2} \right) = \lambda t e^{-\lambda t} + e^{-\lambda(t-\delta)} \frac{(\lambda t)^2}{2} = \\ = \lambda t e^{-\lambda t} + O\left(\frac{(\lambda t)^2}{2}\right), \delta \in (0, t).$$

Здесь использовались разложение функции e^x , где $x = \lambda t$, в ряд Маклорена и формула его остаточного члена [3]. Тогда индикатор события, с точностью до величин, эквивалентных $O\left(\frac{x^2}{2}\right)$, примет вид

$$S_i = \begin{cases} 1 \text{ с вероятностью } R(t_i) = \lambda t_i e^{-\lambda t_i}, \\ 0 \text{ с вероятностью } Q(T) = e^{-\lambda T}. \end{cases} \quad (28)$$

Функция правдоподобия для описанной ситуации (m событий из N возможных на интервале $[0, T]$) записывается в виде:

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^m R(t_i) \cdot \prod_{i=m+1}^N Q(T) = \\ = \prod_{i=1}^m \lambda t_i e^{-\lambda t_i} \cdot \prod_{i=m+1}^N e^{-\lambda T}. \quad (29)$$

Первое произведение есть вероятность наступления независимых нежелательных событий на интервале $[0, T]$, каждое i -ое из которых наступает в свой момент времени t_i . Второе произведение есть вероятность того, что на всем интервале $[0, T]$ с $(N-m)$ индивидуумами ничего нежелательного не случилось.

Натуральный логарифм функции $L(\lambda)$ равен

$$\ln L(\lambda) = \sum_{i=1}^m \ln(\lambda t_i e^{-\lambda t_i}) + \sum_{i=m+1}^N \ln(e^{-\lambda T}) = \\ = m \ln \lambda + \sum_{i=1}^m \ln t_i - \lambda \sum_{i=1}^m t_i - \lambda \sum_{i=m+1}^N T = \\ = m \ln \lambda - \lambda (\sum_{i=1}^m t_i + (N-m)T) + \sum_{i=1}^m \ln t_i = \\ = m \ln \lambda - \lambda \cdot PY + \sum_{i=1}^m \ln t_i.$$

Здесь $PY = \sum_{i=1}^m t_i + (N-m)T$ – количество человеко-лет наблюдения.

Согласно методу максимального правдоподобия [3], для нахождения оценки риска λ следует найти максимум функции $L(\lambda)$ или, что то же самое и удобнее, максимум ее логарифма $\ln L(\lambda)$. Для этого необходимо и достаточно приравнять производную функции $\ln L(\lambda)$ нулю и убедиться, что ее вторая производная при найденном значении λ отрицательна.

$$\frac{d \ln L(\lambda)}{d \lambda} = m \cdot \frac{1}{\lambda} - PY = 0, \frac{d^2 \ln L(\lambda)}{d \lambda^2} = -\frac{m}{\lambda^2} < 0$$

для всех $\lambda > 0$.

Из первого равенства следует оценка:

$$\lambda = \frac{m}{PY} = \frac{m}{\sum_{i=1}^m t_i + (N-m)T}. \quad (30)$$

Полученная оценка риска λ является эффективной, состоятельной, асимптотически несмещенной и асимптотически нормальной [3, 5].

Если предположить, что у каждого i -го индивидуума на интервале $[0, t)$ вероятность наступления события определяется законом Пуассона, то:

$$P(k_i, N, t) = \frac{(\lambda t)^{k_i}}{k_i!} e^{-\lambda t}, k_i = 0; 1. \quad (31)$$

Оценим, насколько сильно ограничение $k_i = 0; 1$ в законе (31), т.к. должно быть $k_i = 0, 1, 2, \dots$

Прежде всего, это ограничение возникает в связи с тем, что у i -го индивидуума нежелательное событие на интервале может наступить или один раз ($k_i = 1$), или ни разу ($k_i = 0$). Вычислим соответствующие вероятности:

$$p = P(1, N, t) = \lambda t \cdot e^{-\lambda t},$$

$$q = P(0, N, t) = e^{-\lambda t}$$

и оценим, с какой точностью их сумма приближается к единице, так как сумма вероятностей противоположных событий должна равняться единице. Найдем разность

$$\begin{aligned} \Delta &= 1 - (p + q) = e^{\lambda t} \cdot e^{-\lambda t} - \lambda t \cdot e^{-\lambda t} - e^{-\lambda t} = \\ &= e^{-\lambda t} (e^{\lambda t} - 1 - \lambda t) = e^{-\lambda t} \left(1 + \lambda t + e^{\delta t} \frac{(\lambda t)^2}{2} - 1 - \lambda t \right) \\ &= e^{-\lambda t} \cdot e^{\delta t} \frac{(\lambda t)^2}{2} = O\left(\frac{(\lambda t)^2}{2}\right), \delta \in (0, \lambda). \end{aligned}$$

Таким образом, индикатор события у i -го индивидуума S_i имеет тот же самый вид (27) и с той же самой точностью $O\left(\frac{(\lambda t)^2}{2}\right)$:

$$S_i = \begin{cases} 1 \text{ с вероятностью } p_i = \lambda t_i \cdot e^{-\lambda t_i}, \\ 0 \text{ с вероятностью } q_i = e^{-\lambda t_i}. \end{cases} \quad (32)$$

Разумеется, метод максимального правдоподобия для пуассоновских индикаторов дает ту же самую оценку:

$$\lambda = \frac{m}{PY} = \frac{m}{\sum_{i=1}^m t_i + (N-m)T}. \quad (33)$$

Тем самым мы продемонстрировали эквивалентность экспоненциального и пуассоновского подходов к статистической оценке рисков λ .

Таким образом, в данном разделе рассмотрение времени наступления нежелательного события (смерти) в виде непрерывной случайной величины $t_{\text{наст}}$ позволило параметризовать функцию ее распределения $R(t)$ при помощи функции риска $\lambda(t)$ и получить оценки среднего значения риска смерти с разными степенями точности, которые отражают структуру эмпирических формул – отношение числа умерших за интервал наблюдения к числу человеко-лет наблюдения.

Взаимозаменяемость законов распределения вероятностей в эпидемиологии

Рассмотрим группу из N индивидуумов, у каждого из которых с вероятностью $R(t)$ в интервале $[0, t)$ наступает нежелательное событие. Тогда вероятность $P_j(t, N)$ того, что в группе из N лиц наступит j событий в интервале $[0, t)$ подчиняется биномиальному закону [4]:

$$P_j(t, N) = \frac{N!}{j!(N-j)!} R^j(t) \cdot (1 - R(t))^{N-j} \quad (34)$$

с математическим ожиданием для j наступивших в интервале $[0, t)$ событий $M(j, t) = N \cdot R(t) = m(t)$ и дисперсией $D(j, t) = N \cdot R(t) \cdot (1 - R(t))$, $j = 0, 1, 2, \dots, N$.

При достаточно больших $N(N \rightarrow \infty)$ и $R(t) = \frac{m(t)}{N} \ll 1$ (достаточно $\frac{m(t)}{N} < 0,1$) биномиальное распределение (34) аппроксимируется законом Пуассона [3, 4]:

$$P_j(t, N) = e^{-N \cdot R(t)} \cdot \frac{(N \cdot R(t))^j}{j!} \quad (35)$$

с одинаковыми математическим ожиданием и дисперсией

$$M(j, t) = D(j, t) = N \cdot R(t) = m(t). \quad (36)$$

По локальной теореме Муавра–Лапласа [3] при $N \rightarrow \infty$ биномиальное распределение (34) становится нормальным:

$$P_j(t, N) = \frac{1}{\sqrt{2\pi N \cdot R(t) \cdot Q(t)}} \cdot e^{-\frac{(j - N \cdot R(t))^2}{2N \cdot R(t) \cdot Q(t)}}, \quad (37)$$

где $Q(t) = 1 - R(t)$,

и с учетом пуассоновости принимает вид

$$P_j(t, N) = \frac{1}{\sqrt{2\pi N \cdot R(t)}} \cdot e^{-\frac{(j - N \cdot R(t))^2}{2N \cdot R(t)}} \quad (38)$$

с равными математическим ожиданием и дисперсией

$$M(j, t) = D(j, t) = N \cdot R(t) = m(t). \quad (39)$$

Частным подтверждением эквивалентности нормального (38) и пуассоновского (35) законов распределения является случай, когда число наступивших в интервале $[0, t)$ событий равно своему математическому ожиданию, т.е. случай $j = N \cdot R(t) = m(t) = m$. При этом условии нормальная вероятность есть:

$$P_m(t, N) = \frac{1}{\sqrt{2\pi m}},$$

а пуассоновская вероятность равна:

$$P_m(t, N) = e^{-m} \cdot \frac{m^m}{m!} = \frac{1}{\sqrt{2\pi m}}.$$

Здесь использована формула Стирлинга [3] при достаточно больших m , например, при $m > 10$:

$$m! = \sqrt{2\pi m} \cdot m^m \cdot e^{-m}.$$

Формула Стирлинга означает, что отношение величин, стоящих в ней слева и справа при $m \rightarrow \infty$ стремится к единице, причем чем больше m , тем точнее равенство.

Пример. Пусть $m = 10$. Тогда:

$$m! = 10! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot 8 \cdot 9 \cdot 10 = 3628800 = 3,6288 \cdot 10^6,$$

$$e^{-m} = e^{-10} = \frac{1}{e^{10}} = \frac{1}{2,2026462 \cdot 10^4} = 0,4539993 \cdot 10^{-4},$$

$$\pi = 3,1415927,$$

$$M = \sqrt{2\pi m} \cdot m^m \cdot e^{-m} = \sqrt{20\pi} \cdot 10^{10} \cdot e^{-10} =$$

$$= 7,9266546 \cdot 10^{10} \cdot 0,4539993 \cdot 10^{-4} = 3,5986956 \cdot 10^6.$$

Абсолютная ошибка

$$\Delta = |m! - M| = 0,0301044 \cdot 10^6.$$

Относительная ошибка в процентах

$$\delta = \frac{\Delta}{m!} \times 100 \% = 0,8267195 \% \approx 0,83 \%$$

Отношение

$$\frac{m!}{M} = \frac{3,6288000 \cdot 10^6}{3,5986956 \cdot 10^6} = 1,0083653.$$

Биномиальное (дискретное) распределение является адекватным описанием (приближением) реального процесса формирования выборки. Переход к нормальному (непрерывному) закону позволяет использовать для обработки данных наблюдений хорошо изученные и детально разработанные статистические методы, формулируемые, в основном, на языке математического ожидания m и дисперсии σ^2 . Закон Пуассона не только упрощает статистический анализ ($m = \sigma^2$), но и предназначен для описания редких дискретных случайных событий. Все три закона являются устойчивыми в том смысле, что сумма независимых случайных величин, распределенных по любому из них, распределена по тому же закону, что и ее слагаемые [3].

Необходимость рассмотрения изложенного здесь материала связана с тем, что он является теоретическим (абстрактным) описанием и в каком-то смысле обоснованием практических статистических результатов обработки данных наблюдений, представленных, например, специалистами IARC [1]. В [1] под интенсивностью относительной частоты смерти от рака (по сути – функция риска) понимается отношение $\lambda = \frac{m}{PY}$, где m – число умерших за период наблюдения T ; $PY = \sum_{i=1}^N \tau_i = \sum_{i=1}^m t_i + (N - m)T$ – число человеко-лет наблюдения; $\tau_i = t_i = t_{\text{наст}_i}$ – время наступления смерти у i -го умершего, отсчитываемого от начала наблюдения ($i = \overline{1, m}$); $\tau_i = T$ для i от

$(m + 1)$ до N , если за период наблюдения T никакого нежелательного события не произошло. Справедливо неравенство $(N - m)T < PY < NT$ и, следовательно, $\frac{m}{NT} < \lambda = \frac{m}{PY} < \frac{m}{(N - m)T}$, т.е. величина λ находится в тех же достаточно узких ($m \ll N$) пределах, что и представленное здесь среднее значение функции риска $\lambda_{\text{ср}}$ (см. неравенство (21)).

Кроме того, в [1] используются, в основном, «нормальные» методы обработки данных. Однако, в Таблице 6 и Таблице 7 из [1] представлены результаты обработки данных по соответственно биномиальному и пуассоновскому законам, которые практически совпадают. Тем самым демонстрируется практическая эквивалентность трёх описанных выше законов распределения. Наше рассмотрение объясняет, почему это происходит.

Заключение

Таким образом, рассмотрение времени наступления нежелательного события в виде непрерывной конечной положительной случайной величины позволило построить при помощи функции риска ее функцию распределения и получить с различными степенями точности оценки среднего значения риска. В частном случае (экспоненциальное распределение) методом максимального правдоподобия получена статистическая оценка риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boyle P., Parkin D. Statistical methods for registries. // In: Cancer Registration (Principles and Methods). – IARC Publication, Lyon, 1991, No. 95, P. 126–158.
2. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer, 2006, 310 pp.
3. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике (для научных работников и инженеров). – М.: Наука, 1974, 832 с.
4. Asachenkov A., Marchuk G., Mohler R., Zuev S. Disease Models. International Institute for Applied System Analysis. – Laxenburg, Austria, 1994, 316 pp.
5. Волков И.К., Зув С.М., Цветкова Г.М. Случайные процессы. – М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1999, 448 с.

Поступила: 26.06.2015

Принята к публикации: 15.07.2015

И.С. Захаров¹, Г.И. Колпинский¹, Г.А. Ушакова¹, Е.С. Каган²
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ КОСТНОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ
ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

I.S. Zaharov¹, G.I. Kolpinskiy¹, G.A. Ushakova¹, E.S. Kagan²
Use Three-Dimensional Bone Densitometry in Predicting the Risk
of Osteoporotic Vertebral Fractures in Postmenopausal Women

РЕФЕРАТ

Цель: Разработать модель прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков у женщин на основании результатов трехмерной остеоденситометрии.

Материал и методы: В исследование вошли 282 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, 72 из которых перенесли компрессионные переломы тел позвонков. Всем проводилась трехмерная денситометрия II–IV поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии. Оценивалась минеральная плотность (МПК) трабекулярной, кортикальной кости и индексы билатеральной асимметрии МПК тел позвонков. Для обработки полученных результатов и создания модели прогнозирования переломов использовался стандартный метод бинарной логистической регрессии.

Результаты: На основании полученных данных трехмерной остеоденситометрии была разработана модель прогнозирования риска переломов позвонков у женщин. В созданной модели наибольшую значимость имеет индекс асимметрии МПК трабекулярной кости ($p = 0,011$), затем по значимости следуют показатели МПК трабекулярной кости ($p = 0,033$), МПК кортикальной кости ($p = 0,034$) и индекс асимметрии МПК кортикальной кости ($p = 0,044$). Площадь под ROC-кривой составила 0,894 [0,855; 0,932], что свидетельствует о высокой прогностической способности сформированной модели. Итоговый порог классификации составил 0,371, при этом чувствительность модели – 77,8 %, специфичность – 86,7 %. На основании разработанной модели низкий риск переломов позвоночника соответствует прогностической вероятности, находящейся ниже 0,371; о среднем риске говорит прогностическая вероятность в пределах от 0,371 до 0,5; о высоком – выше 0,5.

Заключение: Предлагаемый способ прогнозирования дает возможность с высокой достоверностью оценить риск возникновения остеопоротических переломов позвонков, что, в свою очередь, позволит проводить своевременную профилактику данного вида осложнений остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, количественная компьютерная томография, минеральная плотность кости, бинарная логистическая регрессия, прогнозирование риска переломов

ABSTRACT

Purpose: To develop a model for predicting osteoporotic vertebral fractures in women on the basis of three-dimensional bone densitometry.

Material and methods: The study included 282 women who are postmenopausal, 72 of which have suffered compression fractures of vertebral bodies. Three-dimensional densitometry II–IV of the lumbar vertebrae by quantitative computed tomography was carried out for all patients. Mineral density (BMD) of the trabecular and cortical bone, as well as, bilateral asymmetry indices BMD vertebral bodies were estimated. To process the results and create predictive models of fracture standard methods of binary logistic regression were used.

Results: Based on the results of three-dimensional bone densitometry the model of vertebral fractures in women prediction was developed. In the model developed the asymmetry index of trabecular bone BMD ($p = 0.011$) and then follow the leading indicators of trabecular bone BMD ($p = 0.033$), cortical bone BMD ($p = 0.034$) and the asymmetry index of cortical bone BMD ($p = 0.044$) are of the greatest significance. The area under the ROC-curve was 0.894 [0.855; 0.932], indicating that the ability to form highly predictive model. Final classification threshold was estimated as 0.371, and the sensitivity of the model – 77.8 %, specificity – 86.7 %. Based on the developed model, a low risk of vertebral fractures corresponds to the forecast probabilities was found below than 0.371, the average risk – predictive probability ranging from 0.371 to 0.5 and higher risk – higher 0.5.

Conclusion: The proposed method makes it possible to predict the probability of occurrence of osteoporotic fractures of the vertebrae with high confidence, which in turn could allow the timely prevention of this type of complications of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, quantitative computed tomography, bone mineral density, binary logistic regression, prediction of fracture risk

Введение

В связи с общим старением населения, ведущее место в нозологической структуре начинают занимать заболевания, связанные с инволюционными возрастными нарушениями, происходящими в организме. Одной из патологий, возникающей по причине гормонально-метаболических изменений, яв-

ляется постменопаузальный остеопороз. По данным литературы, не менее трети женщин в постменопаузе имеют остеопороз, при этом с увеличением возраста частота данной патологии значительно возрастает [1, 2]. Следствием потери костной массы являются остеопоротические (низкоэнергетические) переломы, в том числе компрессионные переломы тел позвонков, распространенность которых в различных популяци-

¹ Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово. E-mail: isza@mail.ru

² Кемеровский государственный университет, Кемерово

¹ Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ях составляет от 2,9 до 25,3 % [3]. При этом оценка частоты переломов позвоночника сопряжена с трудностями в связи со скудностью клинических проявлений при невыраженных деформациях позвонков. Однако повторные переломы данной локализации могут приводить к инвалидизации пациентки, что свидетельствует о медицинской и социальной важности проблемы.

В прогнозировании риска переломов широкое распространение получил способ, основанный на оценке факторов риска (FRAX): возраста, пола, индекса массы тела, наличия переломов в анамнезе, семейного анамнеза, курения, приема глюкокортикоидов, наличия ревматоидного артрита, других причин вторичного остеопороза, злоупотребления алкоголем, а также уровня минеральной плотности шейки бедренной кости [4]. В то же время, ряд исследований свидетельствует о невысокой чувствительности и специфичности данного способа прогнозирования [5, 6].

Прочность кости зависит от различных параметров, одним из которых является минеральная плотность костной ткани (МПК). Уменьшение МПК приводит к возрастанию риска переломов [7–9]. На начальных этапах формирования остеопороза возникает снижение минеральной плотности трабекулярной (губчатой) кости, затем — кортикальной (компактной). Существует ряд исследований, посвященных оценке риска переломов с учетом МПК трабекулярной кости [10, 11], при этом прочность кости во многом зависит от ее кортикальной (компактной) части [3]. Остеоденситометрия, проводимая методом количественной компьютерной томографии, позволяет осуществлять раздельную оценку минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости [12].

Встречаются немногочисленные исследования, касающиеся комплексного изучения МПК методом трехмерной остеоденситометрии с целью выявления риска переломов [13, 14].

Кроме этого, имеются работы, демонстрирующие неравномерность распределения МПК в теле позвонка [15]. Были выявлены пороговые значения МПК переднего, среднего и заднего отделов тел позвонков, при которых наиболее вероятно возникновение переломов. В то же время, существует необходимость билатеральной оценки МПК позвонка, что позволит оценить асимметрию распределения минеральной плотности. Учитывая, что проблема увеличения распространенности остеопороза остается открытой, вопросы прогнозирования риска возникновения остеопоротических переломов требуют поиска новых методологических решений. Таким образом, моделирование системы прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков представляет актуальность.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков у женщин на основании результатов трехмерной остеоденситометрии.

Материал и методы

Проведена оценка трехмерной МПК тел поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии у женщин постменопаузального периода. В исследование вошли 72 пациентки, перенесшие компрессионные переломы тел позвонков и 210 женщин без переломов.

Количественная компьютерная томография проводилась КТ-сканером Somatom Emotion (Siemens, Германия) с применением режима Osteo. Исследовались трабекулярная и кортикальная части II–IV поясничных позвонков. МПК выражалась в мг Са-НА/мл. Оценивалась средняя минеральная плотность трабекулярной и кортикальной кости тел позвонков. При интерпретации результатов костной денситометрии исключались позвонки с признаками перелома. Помимо МПК кости оценивался индекс билатеральной асимметрии МПК, который был равен отношению наибольшей МПК одной половины позвонка к МПК другой половины. Индекс асимметрии рассчитывался как для трабекулярной, так и для кортикальной кости.

Обработка данных осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21. Использовался стандартный метод бинарной логистической регрессии [16]. Для каждого фактора рассчитывался коэффициент регрессии. Качество сформированной модели оценивалось с помощью ROC-анализа [17], а именно величины площади под характеристической кривой наблюдателя. Ранжирование значимости предикторов перелома проводилось на основании статистики Вальда. Построение модели осуществлялось на основе регрессионного уравнения: $y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$, где y — зависимая переменная, принимающая два значения: 0 — нет перелома, 1 — есть перелом; a — константа; b_i — коэффициенты регрессии; X_i — переменные. Вероятность прогноза наступления перелома рассчитывалась по формуле: $P = 1/(1 + e^{-y})$, где P — прогностическая вероятность, e — экспонента, приближенное значение которой равно 2,718. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании данных денситометрии для оценки вероятности наступления перелома была построена модель бинарной логистической регрессии. В качестве факторов, влияющих на риск возникновения перелома были отобраны: МПК трабекулярной, МПК кортикальной кости и индексы билатеральной асимметрии МПК. Регрессионные коэффициенты показателей с оценкой их значимости представлены в табл. 1.

На основании приведенных данных видно, что чем ниже показатели МПК трабекулярной и кортикальной кости и выше индексы билатеральной

Таблица 1

Коэффициенты, включенные в регрессионную модель факторов, с оценкой их значимости

Показатель	<i>B</i> (коэффициент регрессии)	Стандартная ошибка	Wald (статистика Вальда)	<i>p</i> (уровень значимости)
МПК трабекулярной кости (X_1)	-0,044	0,020	4,571	0,033
МПК кортикальной кости (X_2)	-0,014	0,007	4,502	0,034
Индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости (X_3)	3,443	1,361	6,401	0,011
Индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости (X_4)	2,395	1,187	4,072	0,044
Константа	-2,551	3,337	0,584	0,445

асимметрии, тем более вероятен риск возникновения перелома.

Согласно статистике Вальда, в созданной модели наибольшей прогностической значимостью обладает индекс асимметрии МПК трабекулярной кости (Wald = 6,401; $p = 0,011$), затем по значимости следует показатель МПК трабекулярной кости (Wald = 4,571; $p = 0,033$), МПК кортикальной кости (Wald = 4,502; $p = 0,034$) и индекс асимметрии МПК кортикальной кости (Wald = 4,072; $p = 0,044$).

На основании регрессионных коэффициентов может быть рассчитана прогностическая вероятность возникновения перелома по формуле:

$$P(Y=1/X_1, X_2, X_3, X_4) = [1 + e^{-(2,551 - 0,044X_1 - 0,014X_2 + 3,443X_3 + 2,395X_4)}]^{-1},$$

где P – прогностическая вероятность переломов, X_1 и X_2 – показатели МПК трабекулярной и кортикальной кости II–IV поясничных позвонков, выраженные в мг Са–НА/мл или в мг/см³, X_3 и X_4 – показатели индексов билатеральной асимметрии МПК трабекулярной и кортикальной кости.

Значение вероятности изменяется в пределах от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,5, то пациент будет отнесен к группе высокого риска возникновения переломов.

Оценка зависимости процента верно классифицированных пациентов с наличием переломов от процента верно классифицированных пациентов без переломов проводилась с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Одним из критериев качества модели является оценка площади под ROC-кривой, которая в идеальном случае должна равняться 1. В представленной модели площадь под ROC-кривой равна 0,894 [0,855; 0,932], что свидетельствует о высокой прогностической способности модели. Используя значения специфичности и чувствительности для различных порогов классификации, был выбран порог, позволяющий определить оптимальные уровни специфичности и чувствительности модели. В табл. 2 представлен фрагмент таблицы, содержащей значения чувствительности и специфичности для различных порогов отсека.

Изменяя порог классификации с 0,5 на 0,371, была достигнута чувствительность модели, равная 0,778 (77,8 %), при этом специфичность составила 0,867 (86,7 %).

Таблица 2

Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога отсека

Порог классификации	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	0,000
0,0001485	1,000	0,005
...
0,3657052	0,778	0,862
0,3713059	0,778	0,867
0,3728563	0,764	0,867
...
0,4911681	0,625	0,919
0,4979262	0,611	0,919
...
0,9728724	0,000	0,995
1,0000000	0,000	1,000

Таблица 3

Диапазоны изменения прогностической вероятности возникновения переломов позвонков

Диапазон изменения прогностической вероятности	Качественная оценка риска наступления перелома
менее 0,371	низкий
0,371–0,5	средний
более 0,5	высокий

На основании полученных данных, с учетом анализа распределений пациентов в группах с переломом и без, для различных значений прогнозной вероятности были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления переломов (табл. 3).

Клинический случай. Пациентке 67 лет проводилась количественная компьютерная томография позвоночника в связи с болевым синдромом. При проведении ККТ-денситометрии были получены следующие данные: МПК трабекулярной кости 50,7 мг/см³, МПК кортикальной кости 196,9 мг/см³, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости 1,69, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости 1,66. В результате прогностическая вероятность составила 0,905. Риск остеопоротического перелома позвонков оценивается как высокий.

При сравнении представленной методики расчета риска переломов с другими существующими способами обращает на себя внимание высокое качество разработанной модели. Так, для сравнения, проведенное ретроспективное десятилетнее исследование, оценивающее риск переломов с использованием модели FRAX, показало, что чувствительность российской модели FRAX составила 42 %, а специфичность — 74 % [5]. По данным другого исследования [6], площадь под ROC-кривой модели FRAX соответствовала 0,63 [0,56; 0,69].

Разработанный способ прогнозирования дает возможность с высокой достоверностью оценить вероятность возникновения остеопоротических переломов позвонков, что позволит проводить своевременную профилактику данного вида осложнений остеопороза.

Представленная модель оценки риска возникновения переломов позвонков может быть рекомендована практическому врачу с целью дополнения комплексной лучевой диагностики остеопороза и оптимизации прогнозирования переломов, связанных с ним.

Выводы

1. Билатеральная асимметрия минеральной плотности кости позвонков может рассматриваться как дополнительный критерий диагностики остеопоротических изменений.

2. При ранжировании изучаемых факторов наибольшей прогностической значимостью обладал индекс асимметрии МПК трабекулярной кости, затем по значимости следовал показатель МПК трабекулярной кости, МПК кортикальной кости и индекс асимметрии МПК кортикальной кости.

3. Разработанная модель прогнозирования риска переломов позвонков обладает высокой степенью качества, имея чувствительность 0,778 (77,8 %) и специфичность 0,867 (86,7 %).

4. Предлагаемый способ может иметь важное значение в прогнозировании риска переломов и способствовать их своевременной профилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C. et al.* Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. // *Indian J. Orthop.*, 2011, **45**, No. 1, P. 15–22.
2. *Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. и соавт.* Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. // *Медицина в Кузбассе*, 2014, **XIII**, № 3, С. 32–36.
3. *Беневоленская Л.И.* Руководство по остеопорозу. — М.: БИНОМ, 2003, 524 с.
4. *Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al.* FRAX, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds. // *Medicographia*, 2010, **32**, No. 1, P. 33–40.

5. *Никитинская О.А., Торонцова Н.В.* Оценка риска переломов с использованием модели FRAX (ретроспективное десятилетнее исследование). // *Альманах клин. медицины*, 2014, № 32, С. 50–55.
6. *Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Drewniak N. et al.* Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. // *JBMR*, 2010, **25**, No. 5, P. 1002–1009.
7. *Marshall D., Johnell O., Wedel H.* Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. // *Brit. Med. J.*, 1996, **312**, P. 1254–1259.
8. *Nguyen T., Sambrook P., Kelly P. et al.* Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. // *Brit. Med. J.*, 1993, **307**, P. 1111–1115.
9. *Siris E.S.* Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. // *J. Amer. Med. Assoc.*, 2001, **286**, No. 22, P. 2815–2822.
10. *Bansal S.C., Khandelwal N., Rai D.V. et al.* Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine. // *J. Clin. Diagn. Res.*, 2011, **5**, No. 4, P. 694–699.
11. *Bauer J.S., Virmani S., Mueller D.K.* Quantitative CT to assess BMD as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. // *Medica Mundi*, 2010, **54**, No. 2, P. 31–37.
12. *ACR—SPR—SSR practice parameter for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry.* Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/QCT.pdf>. Res. 32–2013, Amended 2014 (Res. 39).
13. *Эйдлина Е.М., Дьячкова Г.В., Дьячков К.А.* Современная лучевая диагностика патологических переломов позвоночника на фоне остеопороза. // *Гений ортопедии*, 2012, № 2, С. 38–43.
14. *Li N., Li X.M., Xu L. et al.* Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women. // *Intern. J. Endocrin.*, 2013, March 27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23606843>.
15. *Абдрахманова Ж.С.* Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов. — Томск: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2006, 19 с.
16. *Халафян А.А.* Современные статистические методы медицинских исследований. — М.: Ленанд, 2014, 320 с.
17. *Hanley J.A., McNeil B.J.* The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. // *Radiology*, 1982, **143**, No. 1, P. 29–36.

Поступила: 06.05.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

**И.П. Асланиди¹, Д.М. Пурсанова¹, О.В. Мухортова¹, А.В. Сильченков¹,
О.Б. Карякин², В.А. Бирюков², В.И. Широкопад³**

**ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ¹¹С-ХОЛИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

**I.P. Aslanidis¹, D.M. Pursanova¹, O.V. Mukhortova¹, A.V. Silchenkov¹,
O.B. Karyakin², V.A. Biryukov², V.I. Shirokorad³**

**Detection of Prostate Cancer Relapse with ¹¹C-choline PET/CT in Patients
after Radical Prostatectomy**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить возможности ранней диагностики прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином у больных после радикальной простатэктомии (РПЭ). Определить наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином.

Материал и методы: Проанализированы результаты 58 ПЭТ/КТ исследований с ¹¹С-холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ (возраст 63 ± 6 лет). Сканирование выполнялось на гибридной системе Biograph-64 TruePoint PET/CT (Siemens) через 10 мин после внутривенного введения от 700 до 950 МБк ¹¹С-холина. Среднее значение уровня ПСА на момент исследования составляло 2,25 ± 2,87 (0,22–17,80) нг/мл.

Результаты: По результатам ПЭТ/КТ больные были разделены на две подгруппы: ПЭТ-позитивные, у которых результаты ПЭТ свидетельствовали о наличии рецидива РПЖ – 18/58, что составило 31 %, и ПЭТ-негативные, у которых данные ПЭТ не выявили наличия рецидива заболевания – 40/58, что составило 69 %.

Выявлена прямая корреляция между частотой диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: у больных с уровнем ПСА менее 2 нг/мл ПЭТ-позитивные результаты получены в 8/39 (21 %) случаев, при ПСА 2–9 нг/мл – в 8/17 (47 %) случаев и при ПСА более 9 нг/мл – в 2/2 (100 %) случаев.

В подгруппе ПЭТ-позитивных больных преобладали местные рецидивы – 10/18, что составило 55 %. Локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами определен у 5/18 (28 %) больных: с поражением костей (2), экстрапельвикальных лимфоузлов (2), экстрапельвикальных лимфоузлов и надпочечника (1). Только отдаленные метастазы выявлены в 3/18 (17 %) случаев: в кости (2) и в легкие (1).

В группе ПЭТ-негативных больных 25 % (10/40) исследования проводились на фоне гормонотерапии в короткие сроки после введения лекарственных препаратов. Получение ПЭТ-негативных результатов у данных больных, вероятнее всего, свидетельствовало о снижении метаболической активности опухоли на фоне проводимой гормонотерапии, что не позволяло определить локализацию рецидивного процесса и повлияло на показатель чувствительности ПЭТ/КТ в диагностике рецидива РПЖ.

Выводы: 1) Результаты ПЭТ/КТ подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность у 31 % пациентов, что имело принципиальное значение для последующего лечения. 2) Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$). 3) Выполнение ПЭТ/КТ в короткие сроки после введения гормональных препаратов не позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Ключевые слова: рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ, ¹¹С-холин, ПСА

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the diagnostic impact of ¹¹C-choline PET/CT in the detection of recurrent prostate cancer (PCa) in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy and to assess the correlation between PSA levels and PET/CT detection rate of PCa relapse.

Methods and materials: ¹¹C-choline PET/CT was performed in 58 patients (age range 50–79) with biochemical relapse after radical prostatectomy. Examinations were performed on PET/CT scanner (Biograph-64, Siemens) 10 min after injection of ¹¹C-choline (700–950 MBq). The mean PSA value was 2.25 ± 2.87 (0.22–17.8) ng/ml. Patients were divided into three groups according to PSA level: ≤ 2 ng/ml, 2 to 9 ng/ml and ≥ 9 ng/ml.

Results: Overall, ¹¹C-choline PET/CT detected PCa relapse in 18 of 58 patients (31 %).

Positive PET/CT results were obtained in 8 of 39 patients (21 %) with PSA of ≤ 2 ng/ml, in 8 of 17 patients (47 %) with PSA of 2 to 9 ng/ml, and in 2 of 2 patients (100 %) with PSA of ≥ 9 ng/ml.

Local relapse was detected in 55 % (10/18) patients. Both local and distant metastases were diagnosed in 28 % (5/18) cases: bone lesions (2), lymph nodes (2), lymph nodes and adrenal gland (1). Distant relapse was identified in 17 % (3/18) cases: bone (2) and lungs (1).

PET/CT allowed to assess the efficacy of treatment in 25 % (10/40) PET-negative patients under hormone therapy at the scan time. However, PET/CT wasn't able to localize the site of PCa recurrence in these hormone-sensitive patients what might have affected the overall detection rate.

Conclusion: 1) ¹¹C-choline PET/CT was able to detect and correctly identify the site of PCa relapse in 46 % cases and therefore was useful in determining the further therapeutic approach. 2) Our data confirmed the strong correlation between PSA levels and ¹¹C-choline PET/CT detection rate of PCa relapse ($r = 0.9$). 3) ¹¹C-choline PET/CT has limited utility in localizing the site of PCa recurrence in some patients under hormone therapy.

Key words: prostate cancer recurrence, PET/CT, ¹¹C-choline, PSA

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

³ Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

³ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет, и частота его неуклонно растет. В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 году — 10,7 % [1].

Ежегодно РПЖ диагностируется более чем у миллиона мужчин во всем мире, причем около двух третей случаев (70 %) приходится на развитые страны [2]. В Европе РПЖ является наиболее распространенным среди солидных раков, опережая рак легких и колоректальный рак [2, 3]. К тому же, в настоящее время РПЖ занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [4].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) в настоящее время является одним из основных методов лечения РПЖ. Несмотря на то, что эффективность такого лечения способствует увеличению продолжительности жизни больных, уровень рецидивов заболевания достаточно высок. Так, в течение пяти лет после РПЭ рецидив заболевания диагностируется у трети больных [5, 6]. Поэтому ранняя диагностика рецидива заболевания является чрезвычайно важной проблемой.

На данный момент мониторинг уровня простатического специфического антигена (ПСА) и его кинетики является наиболее точным и ранним методом диагностики рецидива РПЖ, существенно опережающим все методы диагностической визуализации. У пациентов с наличием биохимического рецидива важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов, т.к. это является определяющим для выбора лечебной тактики [7].

Для диагностики локализации и степени распространенности рецидива РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом в настоящее время доступны следующие методы диагностической визуализации [8]: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с проведением последующей биопсии (при необходимости), остеосцинтиграфия (ОС), рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). На определенных этапах диагностики рецидива заболевания каждый из вышеперечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки, однако в целом указанные методы имеют ограниченные возможности в диагностике рецидивного процесса у пациентов с низким уровнем ПСА [9, 10–13].

За последнее десятилетие позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), заняла важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. ПЭТ/КТ представ-

ляет собой высокоинформативный метод радионуклидной диагностики, позволяющий одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях. Важным преимуществом ПЭТ/КТ является одномоментное обследование всего тела, что позволяет диагностировать локорегиональные рецидивы, отдаленные метастазы, а также их сочетания.

В настоящее время у больных РПЖ наиболее широко в клинической практике применяется ПЭТ/КТ с холином, меченым углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипидов клеточных мембран [14]. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках рака простаты приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток.

Результаты предыдущих исследований свидетельствуют об успешном определении точной локализации рецидива РПЖ в 36–76 % случаев [22, 23–29]. Данное исследование проведено с целью изучить возможности ранней диагностики прогрессирования рака РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ, а также определить наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Материал и методы

В исследование включены 56 амбулаторных больных после первичного лечения РПЖ с наличием биохимического рецидива, которым была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева с января 2013 по декабрь 2014 г. Всего было выполнено 58 исследований: один пациент обследовался трижды.

Средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 6,3$ (50–79) лет. Исследования проводились в интервале от 3 месяцев до 16 лет ($3,2 \pm 2,9$) после РПЭ. Предшествующие рецидивы имели место у 31 из 56 (55 %) больных, в связи с чем им впоследствии было выполнено дальнейшее лечение: 4 пациентам — лучевая терапия (ЛТ), 6 пациентам — ЛТ и гормональная терапия (ГТ), 21 пациенту — ГТ.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, биохимический рецидив у пациентов после РПЭ диагностируется при уровне ПСА более 0,2 нг/мл. У всех пациентов после первичного лечения был достигнут минимальный уровень ПСА (менее 0,01 нг/мл).

Учитывались результаты анализа уровня общего ПСА сыворотки крови, выполненного в течение ме-

сяца до проведения ПЭТ/КТ исследования. Средний уровень ПСА составил $2,3 \pm 2,9$ (0,2–17,8) нг/мл. Для последующего анализа результатов ПЭТ/КТ в зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на три группы: менее 2,0 нг/мл, от 2,0 нг/мл до 9,0 нг/мл и более 9,0 нг/мл.

В 11 из 58 (19 %) случаев ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов в процессе ГТ, причем в короткие сроки после введения лекарственных препаратов.

В 27 из 58 (47 %) случаев была выявлена быстрая кинетика ПСА: время удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 месяцев с расчетом по формуле:

$$\text{ВУПСА} = [\lg(2) \times t] / [\lg \text{ПСА}_2 - \lg \text{ПСА}_1];$$

где: t — временной интервал между анализами (месяцы), ПСА_1 — минимальный уровень ПСА перед началом роста, ПСА_2 — уровень ПСА на момент сканирования.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ Biograph-64 True Point фирмы Siemens (Германия). ПЭТ/КТ проводилась натощак, не ранее чем через 5–8 ч после последнего приема пищи; накануне исследования больным рекомендовалось исключить из питания продукты, содержащие белки.

Сканирование начиналось через 10 мин после внутривенного введения ^{11}C -холина (700–950 МБк, в среднем 825 МБк), после опорожнения мочевого пузыря. Всем больным ПЭТ/КТ выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования всего тела (от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра).

После выполнения топограммы осуществлялось низкодозное КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0 мм). Следующим этапом в этом же положении пациента начиналось ПЭТ-сканирование в режиме 3D в направлении от верхней трети бедра до уровня глазниц.

При возникновении сложности интерпретации состояния ложа предстательной железы проводилось дополнительное сканирование области таза, которое осуществлялось непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря. Коррекция ПЭТ-данных на эффект ослабления излучения осуществлялась по данным низкодозной КТ. Реконструкция изображения осуществлялась автоматически. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение реконструированных ПЭТ и КТ данных.

Результаты и обсуждение

У больных РПЖ чрезвычайно важно точное определение степени распространенности рецидива, т.к.

это является определяющим для выбора дальнейшей лечебной тактики [8]. В частности, важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов у пациентов с повышением ПСА. В случае локального рецидива ЛТ эффективна у 48–56 % пациентов, и дальнейшее прогрессирование не ожидается как минимум в течение последующих трех лет [9, 10]. При наличии отдаленных метастазов лучшим выбором является системная терапия.

На сегодняшний день общепризнано, что наилучшим способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня ПСА в сыворотке крови [15]. По данным Европейской ассоциации урологов, контроль уровня ПСА позволяет выявить прогрессирование заболевания у 20–30 % пациентов [16]. Однако повышение уровня ПСА не позволяет точно определить степень распространенности рецидива, т.е. наличия локального, регионального или диссеминированного процесса. У 25–35 % пациентов с биохимическим рецидивом развивается локальный рецидив, у 20–25 % — отдаленное метастазирование и у 45–55 % больных отмечается локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами [4, 16].

Для оценки местного рецидива у пациентов после РПЭ с ростом ПСА общедоступным и распространенным методом до недавнего времени считалось ТРУЗИ в сочетании с прицельной биопсией подозрительных зон [17]. Однако отрицательный результат указанной процедуры не исключает наличия местного рецидива [18].

Оценка состояния лимфатических узлов по данным КТ и/или МРТ осуществляется на основании их размера: общепризнанным пороговым значением является размер более 10 мм. С другой стороны, также известно, что метастатическое поражение лимфатических узлов не всегда приводит к увеличению их размеров.

Поражение скелета у больных РПЖ определяется в 65–75 % случаев, причем у 85–90 % пациентов кости являются единственным местом распространения метастатического процесса [19]. Этот факт определяет важность ранней диагностики поражения скелета. Наиболее широко используемым методом диагностики поражения скелета в клинической онкологии является остеосцинтиграфия. Хорошо известно, что метод имеет достаточно высокую чувствительность, но сравнительно низкую специфичность в диагностике костных метастазов, что обусловлено сложностью дифференциальной диагностики метастатического поражения костей и обменно-дегенеративных процессов. У пациентов с низкими значениями ПСА и его медленной кинетикой (ВУПСА более 6 месяцев) диагностические возможности остеосцинтиграфии ограничены [20].

Более подробный анализ преимуществ и недостатков традиционных методов диагностики рецидива РПЖ, а также возможностей ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами был проведен нашей группой авторов ранее [21].

В настоящем исследовании в целом в группе по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 31 % (18/58) случаев. Аналогичный результат (36 %) был получен в соизмеримой по количеству обследованных больных (22/61) группе в исследовании Rybalov и соавт. [22]. В исследованиях других авторов, выполненных в более крупных группах пациентов, были получены более высокие показатели: 39 % (74/190), 44 % (75/170), 45 % (161/358) и 76 % (129/170) [23–26]. Следует отметить, что в указанные исследования были включены пациенты со значительно более высокими уровнями ПСА – до 25,4 нг/мл, 48,6 нг/мл, 45,0 нг/мл, 98,0 нг/мл и 56,1 нг/мл соответственно. В нашем исследовании максимальный уровень ПСА составил 17,8 нг/мл. Пациенты с высокими значениями ПСА (более 18 нг/мл) были исключены из исследования, несмотря на наличие ПЭТ-положительных результатов.

Основные характеристики пациентов, стратифицированные в зависимости от результатов ПЭТ, представлены в табл. 1.

В анализируемой группе наиболее частой локализацией диагностированного прогрессирования РПЖ был местный рецидив – в 10 из 18 (55 %) случаев. На втором месте по частоте – локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами в 5 из 18 (28 %) случаев: с поражением отдаленных лимфатических узлов ($n = 2$), костей ($n = 2$), отдаленных лимфатических узлов и надпочечника ($n = 1$). Изолированное отдаленное метастазирование выявлено в 3 из 18 (17 %) случаев: в кости ($n = 2$) и в легкие ($n = 1$). В исследовании М.Б. Долгушина и соавт. также отмечено преобладание локорегиональных рецидивов – в 56 % случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 32 %, сочетанное поражение тазовых лимфоузлов и костей – в 11 % случаев [31].

Таблица 1

Общая характеристика больных в зависимости от результатов ПЭТ/КТ исследования

Характеристика	ПЭТ-положительные ($n = 18$)	ПЭТ-негативные ($n = 40$)	ВСЕГО ($n = 58$)
Время после первичного лечения, лет	$4,4 \pm 3,9$ (1–16)	$2,7 \pm 1,9$ (0,3–9)	$3,2 \pm 2,9$ (0,3–16)
Наличие предшествующих рецидивов	10	21	31
ПСА среднее, нг/мл	$4,0 \pm 4,2$ (0,2–17,8)	$1,5 \pm 1,4$ (0,3–7,0)	$2,3 \pm 2,9$ (0,2–17,8)
медиана	2,9	1,1	1,3
ВУПСА < 6 мес	9	18	27
в процессе ГТ	1	10	11

В целом в группе больных средний уровень ПСА был сравнительно невысоким и составил $2,3 \pm 2,9$ (0,22–17,8) нг/мл. В исследованиях групп других авторов, по результатам которых частота выявления РПЖ была выше, средние значения ПСА обследованных больных также были выше: от $3,5 \pm 8,8$ нг/мл до $5,9 \pm 9,7$ нг/мл [23, 25–29].

В группе больных с ПЭТ-положительными результатами средний уровень ПСА был достоверно выше, чем в группе с ПЭТ-негативными результатами ($p < 0,001$): $3,98 \pm 4,22$ (0,22–17,80) нг/мл и $1,48 \pm 1,39$ (0,27–7,0) нг/мл соответственно (рис. 1). Аналогичная тенденция прослеживалась и в результатах других исследований [22–30].

Минимальное значение ПСА, при котором был получен ПЭТ-положительный результат, составило 0,22 нг/мл. У пациента были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы – в единичном левом наружном подвздошном лимфоузле и в конгломерате правых запирательных лимфоузлов (рис. 2).

Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у 9 пациентов. Диагностировано 26 метастатически пораженных лимфатических узлов размерами от 7 мм в диаметре до 20×13 мм, средний уровень накопления препарата в них составил $SUV_{max} 5,2 \pm 1,6$ (3,5–8,0). Среднее значение ПСА у этих пациентов составило $5,33 \pm 5,43$ (0,22–17,80) нг/мл. На рис. 3 представлены результаты ПЭТ/КТ у пациента с самым мелким (7×7 мм) диагностированным в данном исследовании метастатически пораженным лимфатическим узлом.

Отдельно проанализирована подгруппа больных с низкими значениями ПСА – от 0,22 до 2,0 нг/мл, в которую вошла большая часть пациентов – 39 из 58 (67 %). Именно в этой подгруппе была выявлена высокая частота отрицательных результатов ПЭТ – 31 из 39, что составило 79 % (рис. 4). В исследовании Castellucci и соавт. получены сходные данные в подгруппе больных с уровнем ПСА менее 1,50 нг/мл: ПЭТ-отрицательные результаты получены у 73/102 больных, что составило 72 % [30]. Мы считаем, что

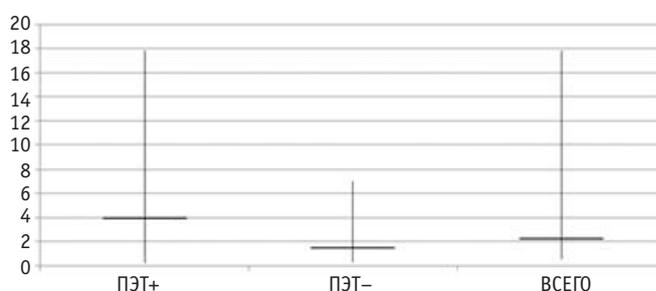


Рис. 1. Уровень ПСА в подгруппах ПЭТ-положительных (ПЭТ+) и ПЭТ-негативных (ПЭТ-) больных

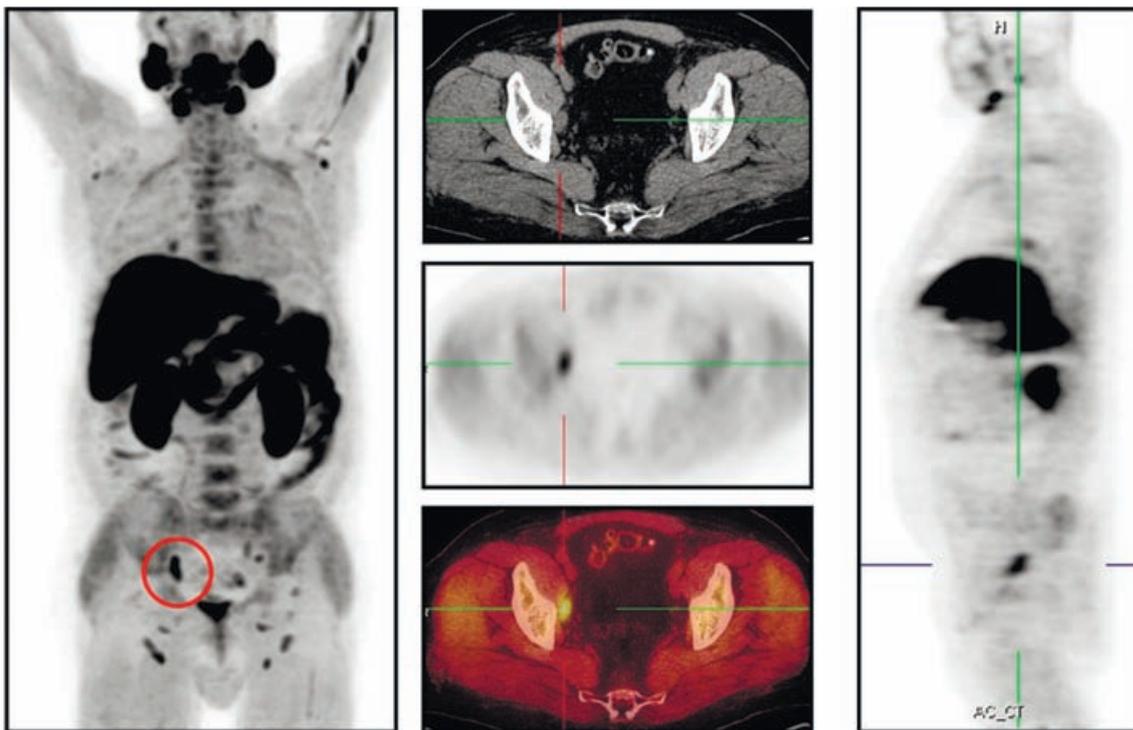


Рис. 2. Пациент Г., 55 л., $pT_2N_0M_0$, ПСА = 0,2 нг/мл, состояние после РПЭ. Патологический очаг гиперметаболической активности в конгломерате правых запирательных лимфоузлов размером 19×13×29 мм ($SUV_{max} = 5,3$)

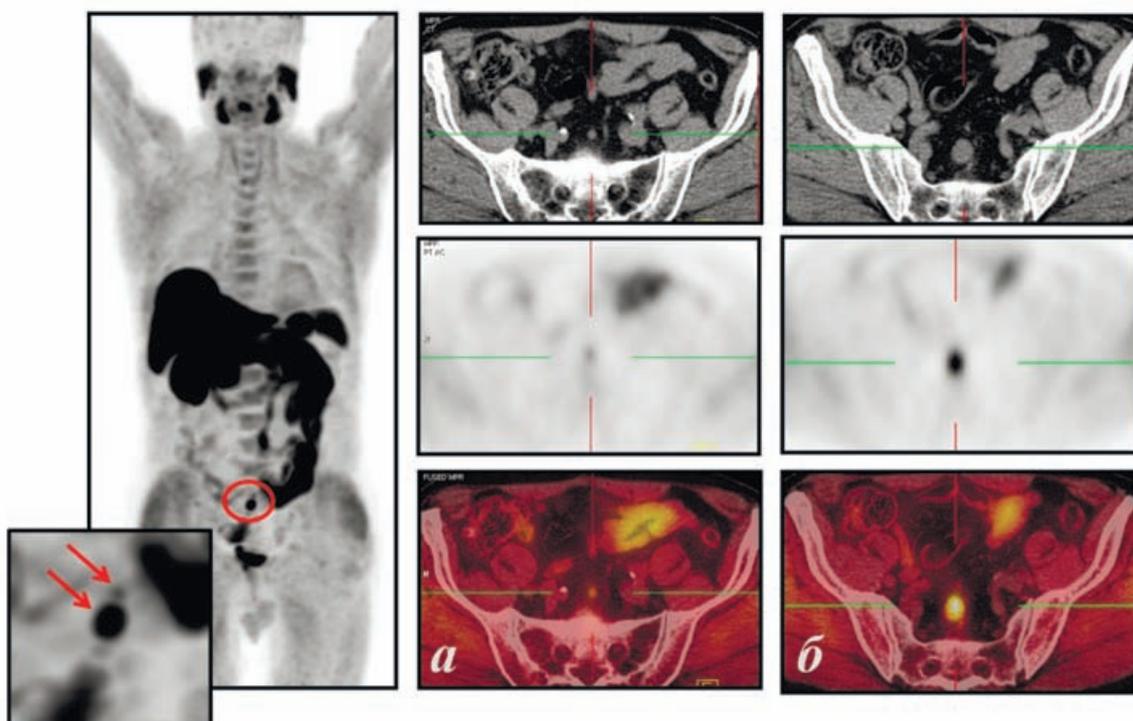


Рис. 3. Пациент Т., 73 г., $T_{3b}N_0M_0$, Глисон 8, ПСА = 0,4 нг/мл, через 5 лет после РПЭ. Диагностирован локорегиональный рецидив: патологические очаги в пресакральных лимфоузлах на уровне S1 диаметром 7 мм, $SUV_{max} = 2,2$ (а) и диаметром 17 мм, $SUV_{max} = 6,1$ (б)

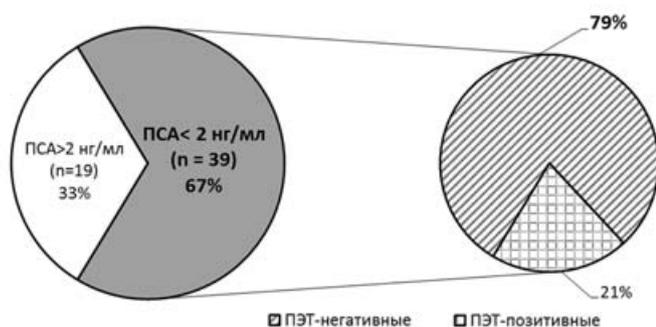


Рис. 4. Результаты ПЭТ/КТ в подгруппе пациентов с низкими значениями ПСА (< 2 нг/мл)

наличие в анализируемой группе больных большого количества пациентов с низкими значениями ПСА могло повлиять на полученный невысокий показатель диагностики рецидивного процесса.

Тем не менее, в подгруппе больных с низкими значениями ПСА позитивные результаты ПЭТ, свидетельствующие о наличии рецидива заболевания, были получены в 8 из 39 случаев, что составило 21 %. У пяти больных диагностирован локорегиональный рецидив, у двух выявлено отдаленное метастазирование в кости и в легкие, и у одного больного — сочетанное поражение регионарных лимфоузлов и скелета. Небольшое количество ПЭТ-позитивных результатов ($n = 8$) не позволило определить преобладание какой-либо локализации рецидива.

На рис. 3 и 5 представлены примеры выявления локально распространенного и генерализованного рецидивного процессов у пациентов после РПЭ с низкими значениями ПСА.

Таким образом, в подгруппе с низкими значениями ПСА результаты ПЭТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 21 % случаев. По данным исследований других авторов, аналогичные показатели составили от 19 до 55 % [23, 24–28, 30].

Проанализированы средние значения ПСА в зависимости от локализации рецидивного процесса (табл. 2). У пациентов с наличием локального рецидива в сочетании с отдаленными метастазами определялись достоверно более высокие средние значения ПСА, чем у пациентов с отдаленными метастазами ($7,8 \pm 6,1$ и $2,5 \pm 1,9$ нг/мл соответственно). Средние значения ПСА у пациентов с локальным рецидивом и изолированным отдаленным метастазированием достоверно не отличались: $2,5 \pm 1,6$ и $2,5 \pm 1,9$ нг/мл соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание низкий уровень ПСА у пациентов с отдаленными метастазами: медиана ПСА составила 1,7 нг/мл. Результаты Giovacchini и соавт. свидетельствовали, что у пациентов с выявленными при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином отдаленными метастазами (в частности,

Таблица 2

Значения ПСА в зависимости от локализации выявленного рецидива ($n = 18$)

	Локальный рецидив	Локальный рецидив и отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы
Число пациентов ($n = 18$)	10	5	3
ПСА среднее, нг/мл	$2,5 \pm 1,6$ (0,2–5,3)	$7,8 \pm 6,1$ (1,1–17,8)	$2,5 \pm 1,9$ (0,6–5,1)
медиана	2,3	5,4	1,7

в кости) отмечались достоверно более высокие уровни ПСА, чем у пациентов с метастазами другой локализации [25].

Учитывая важность диагностики поражения скелета у больных РПЖ, отдельно проанализирована подгруппа больных с метастазами в кости. Метастатическое поражение костей диагностировано у 4 из 18 (22 %) ПЭТ-позитивных больных. Среднее значение ПСА у больных с поражением костей составило $2,8 \pm 1,5$ (1,1 – 5,1) нг/мл. Полученные данные не соответствуют общепринятому мнению о диагностике диссеминированных рецидивных процессов у пациентов с высокими значениями ПСА [25].

Метастазы в кости по результатам ПЭТ/КТ были диагностированы как у пациентов с наличием структурных изменений по данным КТ, так и при их отсутствии, т.е. при КТ-негативных результатах (рис. 6). Одиночный КТ-негативный костный метастаз в теле С7 позвонка, при отсутствии других признаков рецидивного процесса, выявлен у пациента с уровнем ПСА 1,7 нг/мл. У другого пациента результаты ПЭТ/КТ, помимо локального рецидива, позволили выявить КТ-негативные костные метастазы.

В целом в подгруппе пациентов с метастазами в скелет ($n = 4$) одиночные очаги диагностированы у троих пациентов, у двоих из них метастазы были КТ-негативными. Среднее значение ПСА у больных с одиночными метастазами в кости было низким — $2,0 \pm 0,9$ (1,1 – 3,2) нг/мл.

Проанализирована взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ и уровнем ПСА. ПЭТ-позитивные результаты были распределены следующим образом: с уровнем ПСА менее 2,0 нг/мл — 8 из 39 (21 %) пациентов, с уровнем ПСА от 2,0 до 9,0 нг/мл — 8 из 17 (47 %), с уровнем ПСА более 9,0 нг/мл — 2 из 2 (100 %) пациентов (рис. 7). Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-позитивных результатов ($p = 0,961$). Аналогичные результаты получены в других исследованиях [23–25, 27, 28].

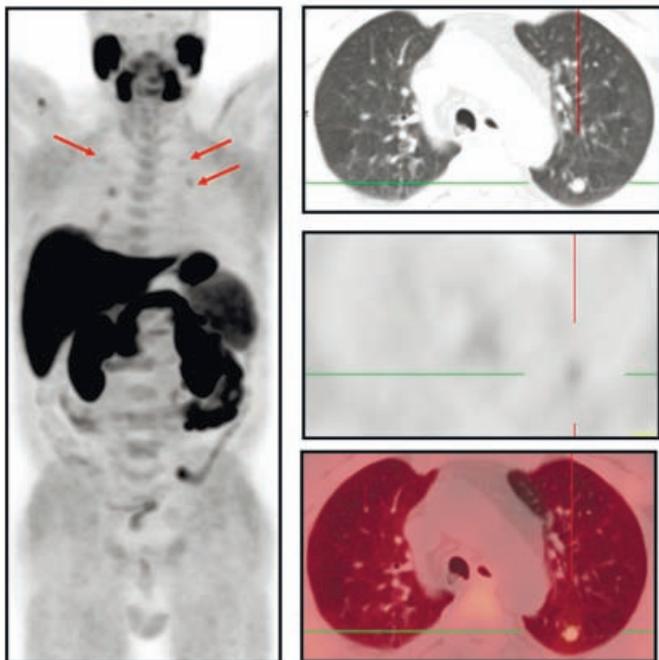


Рис. 5. Пациент А., 63 г., $T_2N_0M_0$, Глисон 5, ПСА = 0,4 нг/мл, через 1,3 года после РПЭ. Диагностированы полисегментарно расположенные метастазы в легких (общим количеством до 8). Представлено патологическое накопление ^{11}C -холина в очаге S6 левого легкого размерами 10×8 мм (SUV_{max} до 1,7)

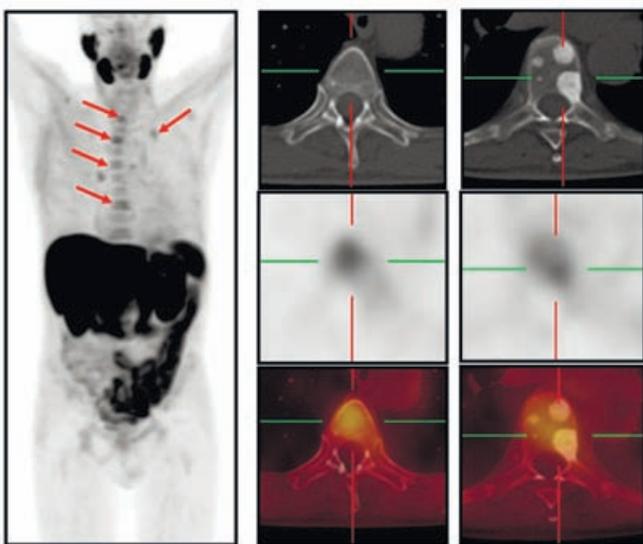


Рис. 6. Пациент Т., 68 л., $rT_3N_0M_1$, Глисон 8, ПСА = 2,6 нг/мл, состояние в процессе ГТ. Множественные патологические очаги гиперметаболической активности низкой интенсивности в телах Th2, Th4, Th6 и Th9 позвонков, в переднем отрезке I ребра слева (SUV_{max} до 3,4)

Отдельно изучена группа пациентов ($n = 27$) с быстрой кинетикой ПСА — ВУПСА менее 6 месяцев. ПЭТ-положительные результаты получены в 9 из 27

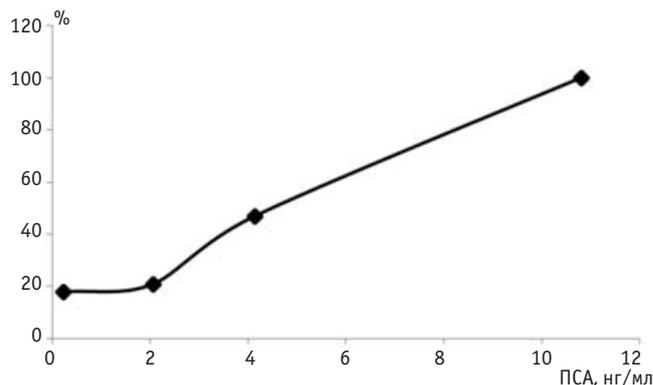


Рис. 7. Частота выявления рецидива РПЖ в зависимости от уровня ПСА, $n = 18$

(33 %) случаев: локальный рецидив ($n = 6$), сочетанное поражение ($n = 2$), изолированное поражение позвонка ($n = 1$). Таким образом, в нашем исследовании у больных с быстрой кинетикой ПСА преобладали локальные рецидивы. Полученные данные не позволили подтвердить предположение других исследователей о том, что у пациентов с ВУПСА менее 6 мес, вероятнее всего, преобладает системный рецидив [33, 34].

Полученные данные не выявили взаимосвязи между частотой диагностики рецидива РПЖ и быстрой кинетикой ПСА, тогда как другие авторы указывают на наличие сильной прямой корреляции между указанными параметрами [23, 24, 35].

На момент выполнения ПЭТ/КТ сканирования 11 из 58 (19 %) пациентов находились в процессе ГТ — в короткие сроки после введения лекарственных препаратов. В данной подгруппе больных ПЭТ-положительный результат был получен только у одного больного с высоким значением ПСА: 17,8 нг/мл. В группе ПЭТ-негативных результатов (40/58) в процессе ГТ находились 10 больных (10/40), что составило 25 %. Среднее значение ПСА в подгруппе ПЭТ-негативных больных в процессе ГТ было низким и составило $1,6 \pm 1,5$ (0,3–5,4) нг/мл. Авторы других исследований также отмечают, что у гормоночувствительных пациентов с низкими значениями ПСА значительно снижается частота выявления рецидива, что обусловлено уменьшением метаболической активности имеющихся метастазов и невозможностью их визуализации по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [25, 30, 32].

На рис. 6 представлены данные для пациента в процессе ГТ, у которого при невысоком значении ПСА (2,6 нг/мл) по результатам ПЭТ/КТ диагностировано поражение скелета: выявлена низкая активность опухолевого процесса как в участках остеосклеротической трансформации, так и в костной ткани, без наличия структурных изменений. Полученные

данные свидетельствовали о гормоночувствительности опухоли и проявлении частичного ответа на проводимое лечение.

Среди общего количества больных ПЭТ-негативные пациенты, находящиеся в процессе ГТ, составили 17 % (10/58) — наличие таких больных в группе также могло повлиять на общий показатель диагностики рецидивного процесса по результатам ПЭТ/КТ.

Выводы

1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является точным неинвазивным методом, позволяющим в одном исследовании идентифицировать больных с локальным, региональным и диссеминированным процессами.

2. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином подтвердили рецидив заболевания и позволили определить его локализацию и распространенность у 31 % пациентов.

3. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение лимфатических узлов нормальных размеров (менее 10 мм).

4. У больных с низкими значениями ПСА (< 2,0 нг/мл) результаты ПЭТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 21 % случаев.

5. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволила выявить костные метастазы у пациентов с низкими значениями ПСА (медиана 2,4 нг/мл), а также у пациентов без каких-либо структурных изменений, определяемых при КТ.

6. Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$).

7. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов не всегда позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Эксперим. и клин. урология, 2011, **3**, № 2, С. 6–7.
2. GLOBOCAN 2012 (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Section of Cancer Surveillance, <http://globocan.iarc.fr/> (доступ от 21/03/2015)
3. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Fact Sheets: Prostate. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (доступ от 21/03/2015)
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. // CA Cancer J. Clin., 2008, **58**, No. 2, P. 71–96.
5. Freedland S.J., Presti J.C. Jr., Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prosta-

tectomy: results of the SEARCH database. // Urol., 2003, **61**, P. 736–741.

6. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. // J. Urol., 2003, **169**, P. 517–23.
7. Reske S.N., Blumstein N.M., Glatting G. [^{11}C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2008, **35**, No. 1, P. 9–17.
8. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. // In: Prostate cancer: diagnosis and treatment. – NICE Clinical Guidelines, Cardiff, 2008, No. 58, Chap. 5, P. 42–48.
9. Cher M.L., Bianco F.J., Lam J.S. et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. // J. Urol., 1998, **160**, No. 4, P. 1387–1391.
10. Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A. et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. // Urol., 2003, **61**, No. 3, P. 607–611.
11. Olsson A.Y., Bjartell A., Lilja H., Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. // Int. J. Cancer, 2005, **113**, No. 2, P. 290–297.
12. Partin A.W., Pearson J.D., Landis P.K. et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. // Urol., 1994, **43**, No. 5, P. 649–659.
13. Dotan Z.A., Bianco F.J., Jr. et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. // JCO, 2005, **23**, № 9, P. 1962–1968.
14. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. // J. Nucl. Med., 2008, **49**, P. 2031–2041.
15. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. // Ann. Oncol., 2005, **16**, Suppl. 1, P. 34–36.
16. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, – Arnhem, 2012.
17. Salomon C.G., Flisak M.E., Olson M.C. et al. Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. // Radiology, 1993, **189**, No. 3, P. 713–719.
18. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M. et al. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA fol-

- lowing radical prostatectomy. // *World J. Urol.*, 2007, **25**, No. 3, P. 309–313.
19. *Beheshii M., Vali R., Waldenberger P. et al.* Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ¹⁸F fluorocholine and ¹⁸F fluoride PET-CT: a comparative study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1766–1774.
 20. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. // *Eur. Urol.*, 2012, **61**, P. 8–10.
 21. *Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В.* и соавт. Роль ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2014, **59**, № 5, С. 37–54.
 22. *Rybalov M., Breeuwms A.J., Leliveld A.M. et al.* Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ¹¹C-choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. // *World J. Urol.*, 2013, **31**, No. 2, P.319–323.
 23. *Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al.* Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, № 9, P. 1394–400.
 24. *Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G. et al.* Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of ¹¹C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Clin. Nucl. Med.*, 2012, **37**, P. 325–331.
 25. *Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al.* Predictive factors of [¹¹C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 301–309.
 26. *Detti B., Scoccianti S., Franceschini D. et al.* Predictive factors of [¹⁸F]-choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2013, **139**, No. 3, P. 521–528.
 27. *Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al.* The detection rate of [¹¹C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 18–23.
 28. *Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al.* Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced ¹⁸F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 589–596.
 29. *Graute V., Jansen N., Ubleis C. et al.* Relationship between PSA kinetics and [¹⁸F]fluoro-choline PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 271–282.
 30. *Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al.* Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 55–63.
 31. *М.Б. Долгушин, А.А. Оджарова, А.И. Михайлов и соавт.* ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы. // *Онкоурология*, 2015, **11**, № 2, С. 46–54.
 32. *Fuccio C., Schiavina R., Castellucci P. et al.* Androgen deprivation therapy influences the uptake of ¹¹C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 1985–1989.
 33. *Moul J.W.* Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. // *J. Urol.*, 2000, **163**, P. 1632–1642.
 34. *Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al.* PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. // *Mayo Clin. Proc.*, 2001, **76**, P. 576–581.
 35. *Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al.* PSA doubling time for prediction of ¹¹C-choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 1106–1116.

Поступила: 12.05.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

**Е.А. Дунаева¹, А.В. Бойко¹, Л.В. Демидова¹, Л.З. Вельшер²,
Л.И. Коробкова², А.Ю. Коробкова², О.Б. Дубовецкая¹, Т.А. Телеус¹**

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**E.A. Dunaeva¹, A.V. Boyko¹, L.V. Demidova¹, L.Z. Velher², L.I. Korobkova²,
A.U. Korobkova², O.B. Dubovetskaya¹, T.A. Teleous¹**

Conservative Methods of Prevention and Treatment of Radiation Complications in Patients with Malignant Neoplasms of Female Genital Organs

СОДЕРЖАНИЕ

Лучевая терапия злокачественных опухолей гениталий даже с использованием современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит к развитию у 20–80 % пациенток лучевых изменений со стороны слизистой прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища.

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина разовой и суммарной очаговой дозы, режим фракционирования дозы, способ облучения (дистанционный, внутриволостной, сочетанный), объем облучения (2-х, 4-х, 6-типовая методика при дистанционной ЛТ), сопутствующие заболевания смежных органов (ректосигмоидный отдел толстой кишки, мочевого пузыря, влагалища), радиомодификация (химиопрепараты, гипертермия), хирургические вмешательства на органах малого таза и исходное состояние организма.

При лечении местных лучевых повреждений используется, как правило, подход, включающий методы общего и местного воздействия. Среди консервативных методов лечения местных лучевых повреждений в последние десятилетия стали широко использоваться физические факторы воздействия, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиториев и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневую процесс.

Появление технологии направленной (адресной) доставки лекарств посредством гелей Колегель предполагает существенно повлиять на состояние тканей, входящих в зону облучения. Применение данных гидрогелевых материалов позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в профилактике лучевых реакций (по сравнению со стандартными методами).

Ключевые слова: женские половые органы, консервативное лечение, лучевые повреждения, лучевой ректит, лучевой цистит, лучевой эпителиит, обзоры

CONTENTS

Radiation therapy of malignant tumors of the genitals, even with the use of modern equipment and radiotherapy capabilities, as well as, dosimetry planning leads to the development of pathological changes in the mucosa of the rectum, bladder and vagina in 20–80 % of patients.

The main factors influenced on the occurrence and severity of radiation damage are: the value of single and total focal dose, the dose fractionation regimen, method of irradiation (remote, intracavitary, combined), the number of exposures (2, 4, 6 patch reference technique for remote RT), co-morbidities of annexa (rectosigmoid colon, bladder, vagina), radiomodifications (chemotherapy, hyperthermia), surgery on the pelvic organs and the initial state of the organism.

In the treatment of local radiation damage generally used approach includes methods of general and local feedback. Among conservative methods of treatment of local radiation injuries physical impact factors, such as low-intensity laser radiation (LLLT) have recently become widely used. Creating optimal combinations of drugs (in the form of ointments, gels, sprays, suppositories, etc.) having a therapeutic effect on wound process are recognized as of promising. The advent of technology aimed (targeted) drug delivery using Kolegel gels suggests a significant impact on the state of tissues within the irradiation zone. Application of these hydrogel materials allowed marking good tolerance, high efficiency in the prevention of radiation reactions (as compared to standard procedures).

Key words: female sexual organs, conservative treatment, radiation complications, radiation rectitis, radiation cystitis, radiation mucositis, review

Введение

Злокачественные новообразования женских половых органов – термин собирательный и включает в себя такие заболевания, как рак шейки (РШМ), тела матки (РТМ), влагалища, вульвы и рак яичников (РЯ). В структуре общей онкологической заболеваемости гинекологический рак составляет 18,3 %.

При этом удельный вес лучевого метода лечения при злокачественных опухолях женской половой сферы очень высок. Так, у больных РШМ лучевая терапия (ЛТ) в качестве самостоятельного метода лечения применяется в 75 %. Доля пациенток РТМ I–II стадии, получающих послеоперационное облучение, составляет 56,7 %. Раком вульвы преимущественно

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва. E-mail: onkoDEA@yandex.ru
² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

¹ P.A. Herzen Research Oncological Institute, Moscow, Russia. E-mail: onkoDEA@yandex.ru
² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

страдают женщины пожилого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и т.д.), что ограничивает возможность проведения хирургического вмешательства, и ЛТ становится единственным методом лечения. Несмотря на редкую встречаемость первичного рака влагалища (1–2 % случаев от всех злокачественных образований женских половых органов), основным методом лечения является ЛТ. Облучению подлежат все пациентки с вторичным (метастатическим) поражением влагалища [1–3]. ЛТ при раке яичников применяется редко, что позволило нам не анализировать данные литературы у этой категории пациенток.

Как известно, главной задачей лучевого лечения является подведение к опухоли или ложу опухоли и регионарным зонам высокой дозы ионизирующего излучения при минимальных повреждениях нормальных тканей, расположенных вблизи облучаемого очага [4]. Лучевая терапия злокачественных опухолей гениталий даже с использованием современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит к развитию у 20–80 % пациенток лучевых изменений со стороны слизистой прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища [5–11]. Широкий диапазон указанных показателей может быть обусловлен как использованием различных классификаций лучевых повреждений, так и не всегда точным употреблением терминов.

Что касается терминологии местных лучевых изменений, то в клинической практике используют понятия лучевые реакции и лучевые повреждения. Лучевыми реакциями принято называть изменения, которые самостоятельно проходят (в течение 2–4 нед), в то время как лучевые повреждения требуют специального, часто длительного лечения [12]. Повреждения, или осложнения, в свою очередь, подразделяются на ранние и поздние. В зарубежной литературе можно встретить термины «острые радиационные поражения», «острая токсичность», синонимы ранних лучевых повреждений. У поздних лучевых повреждений также есть синонимы: постлучевые осложнения, постлучевые повреждения, поздняя токсичность.

Классификации лучевых повреждений

Местные лучевые повреждения классифицируют по:

- срокам их проявления;
- особенностям течения;
- степени распространенности и локализации;
- степени выраженности (характеру морфологических изменений) патологического процесса.

Ранние местные лучевые повреждения возникают во время проведения и по окончании курса ЛТ в течение 3 мес (100 сут), т.к. это, в большинстве случаев, крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздние лучевые повреждения оценивают спустя 3 мес после облучения и более поздние сроки [12].

По особенностям течения лучевые повреждения делят на острые и хронические.

Лучевые повреждения критических органов по степени их распространенности могут быть ограниченными (очаговыми) или диффузными. При использовании дистанционной ЛТ на область малого таза лучевая нагрузка приходится практически на весь объем прямой кишки и мочевого пузыря, что создает условия для диффузного поражения критического органа, в то время как контактная ЛТ вызывает локальные лучевые изменения в прямой кишке (чаще всего со стороны передней стенки) и мочевом пузыре (задней его стенки).

В зависимости от локализации поражения дистальных отделов толстой кишки выделяют проктиты (ректиты) и проктосигмоидиты.

По степени выраженности лучевых повреждений используется несколько классификаций. При этом следует отметить, что основным методом оценки степени тяжести патологических изменений является эндоскопический (ректороманоскопия, цистоскопия).

Классификация, разработанная М.С. Бардычевым, выделяет ранние и поздние местные лучевые повреждения с определением четырех степеней выраженности и нарастанием тяжести повреждения от I степени к IV. Данная классификация местных лучевых повреждений обеспечивает единообразие проявлений, порядок в учете и определении частоты лучевых повреждений (табл. 1) [12].

Для оценки степени тяжести поздних лучевых повреждений используется также четырехуровневая классификация, разработанная в клинике Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института Минздрава РФ (ЦНИИРИ МЗ РФ). В соответствии с этой классификацией поздние лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря подразделяют на катаральные, эрозивно-десквамативные, язвенные и свищевые [13, 14].

В отношении поздних лучевых циститов можно встретить деление в зависимости от клинического течения заболевания (классификация О.Л. Тиктинского, 1984, 1997):

- неосложненные циститы (катаральный, атрофический, геморрагический, эрозивно-десквамативный);

Таблица 1

Характеристика местных лучевых повреждений

Орган/ткань	Степень			
	I	II	III	IV
Ранние лучевые повреждения				
Прямая кишка	Гиперемия слизистой оболочки	Катаральный ректит	Эрозивно-десквамативный ректит	Язвенный ректит, геморрагии
Мочевая система	Учащенное мочеиспускание или ночное недержание мочи, дизурия, не требующая лечения	Частое (каждый час) мочеиспускание, потребность в анальгетиках, катаральный цистит	Выраженная дизурия, боли в тазе, гематурия, эрозивный цистит	Профузная гематурия, изъязвление или некроз стенки мочевого пузыря
Влагалище	Гиперемия слизистой оболочки	Сухой эпителиит	Влажный эпителиит	Эрозивно-язвенный кольпит
Поздние лучевые повреждения				
Прямая кишка	Выделение небольшого количества слизи или крови, атрофия слизистой оболочки	Значительные выделения слизи и крови, эрозивно-десквамативный ректит, атрофия слизистой оболочки с телеангиэктазиями	Язвенный ректит, рубцово-склеротические изменения	Ректовагинальные и ректовезикальные свищи
Мочевая система	Слабая атрофия слизистой оболочки, отдельные телеангиэктазии, мочевыводящая функция не нарушена, катаральное воспаление	Выраженная атрофия с генерализованными телеангиэктазиями, периодическая макроскопическая гематурия, умеренное нарушение мочевыделительной функции почек	Инкрустированный цистит, снижение емкости мочевого пузыря, выраженные нарушения мочевыделительной функции почек	Сморщенный мочевой пузырь (емкость 100мл), пиело- и уретероэктазии, везикоректальные и везиковагинальные свищи
Влагалище	Атрофия слизистой оболочки	Умеренная индурация и телеангиэктазии	Выраженная индурация и телеангиэктазии	Язвенный кольпит, свищи

— осложненные циститы (профузным кровотечением, некрозом, свищами мочевого пузыря).

О.Л. Тиктинским предложена классификация, в основу которой положено подразделение циститов по этиологии и патогенезу, степени распространенности воспалительного процесса, течению и по характеру морфологических изменений [15]. Для удобства восприятия эта классификация представлена в виде табл. 2, где наглядно показано место лучевого цистита и основные параметры оценки поражения мочевого пузыря (<http://www.medical-enc.ru/>).

В зарубежных клиниках разработаны и применяются на практике несколько классификаций лучевых поражений, имеющие свои достоинства и недостатки.

Так, франко-итальянская шкала (French-Italian glossary) в свое время была создана специально для гинекологического рака. Ее недостатком явились отсутствие деления лучевых повреждений на ранние и поздние, а также перегруженность множеством параметров для оценки одного органа. Поэтому анализ мог провести лишь опытный радиолог-гинеколог [16].

Наиболее адекватной и принятой в большинстве центров мира оказалась классификация, разработанная Радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC) [17]. Эта система построена с учетом различий клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений. Границей между ними является срок 100 сут (3 мес).

Таблица 2

Классификация циститов

По этиологии и патогенезу	По степени распространения	По течению	По морфологическим изменениям
I. Первичные 1. Инфекционные а) микробные б) трихомонадные 2. Химические 3. Лучевые	Диффузные	Острые	Катаральные Геморрагические Язвенные и фибринозно-язвенные Гангренозные
	Шеечные		
	Тригониты	Хронические	Катаральные Язвенные и фибринозно-язвенные Кистозные Полипозные Инкрустирующие
II. Вторичные (всегда инфекционные) 1. У больных с повреждением спинного мозга 2. При нарушении проходимости уретры 3. Калькулезные 4. При новообразованиях пузыря и т. д.	Диффузные	Острые	Катаральные Язвенные и фибринозно-язвенные Гангренозные
	Локализованные	Хронические	Катаральные Язвенные и фибринозно-язвенные Псевдополипозные

Таблица 3

Острые радиационные повреждения (RTOG)

Орган/ ткань	Степень				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Нижние отделы желудочно-кишечного тракта, включая таз	Нет изменений	Возросшая частота или изменения в качестве кишечных отправлений, не требующие назначения медикаментов/ ректальный дискомфорт, не требующий анальгетиков	Диарея, требующая назначения парасимпатолитиков (например, лотомил)/ слизистые выделения, не требующие санитарных прокладок/ ректальные или абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков	Диарея, требующая парентеральной поддержки/ выраженные слизистые или кровянистые выделения, требующие санитарных прокладок/ абдоминальное вздутие (при обзорной рентгенографии вздутие кишечных петель)	Острая или подострая непроходимость, свищ или перфорация; желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии; абдоминальные боли или тенезмы, требующие декомпрессии или отведения кишки
Мочеполовая система		Учащенное мочеиспускание или никтурия в два раза более, чем исходная/ упорная дизурия, не требующая лекарственной терапии	Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков (например, пиридиум)	Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще/ дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного, часто назначения наркотиков/ макрогематурия с отхождением сгустков или без	Гематурия, требующая трансфузий/ острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз
Слизистая влагалища/ шейки матки		Эритема или слабая боль, не требует обезболивания	Островковый эпителиит, умеренная боль, требует обезболивания	Сливной пленчатый эпителиит, сильная боль, требует наркотического обезболивания	Изъязвление, геморрагии, некроз

Симптомы оцениваются по степени тяжести: острые радиационные повреждения – по пятибалльной шкале (от 0 до 4), поздние лучевые повреждения – по шестibalльной шкале (от 0 до 5). В последнем случае символу «0» соответствует отсутствие изменений, а «5» – смерть больной в результате лучевого повреждения (табл. 3, 4).

Предложенная модификация системы RTOG/EORTC – шкала LENT-SOMA, довольно быстро вошла в практику радиологических клиник Европы. (LENT = Late Effects Normal Tissues, SOMA = Subjective, Objective, Management and Analytic) [18]. Она детально описывает клинические симптомы со

стороны критических органов и тканей, входящих в зону облучения. Однако рассматриваемые осложнения касаются только поздних лучевых повреждений.

Этиопатогенез и клиническая картина

Деление на ранние и поздние местные лучевые изменения связано с их различными патогенетическим механизмом и методами лечения.

Появление ранних лучевых повреждений связывают с функциональными нарушениями кровообращения, радиационной гибелью клеток и снижением процессов репарации в окружающих опухоль здоровых тканях. Ранние повреждения в малой степени

Таблица 4

Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC

Орган/ ткань	Степень					
	0	1	2	3	4	5
Тонкая/ толстая кишка	Нет изменений	Небольшая диарея; легкие спазмы, стул 5 раз в день, небольшие ректальные выделения или кровотечение	Умеренная диарея и спастические боли; стул более 5 раз в день; избыточная ректальная слизь или периодическое кровотечение	Непроходимость или кровотечение, требующие хирургического вмешательства	Некроз/ перфорация, свищ	Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами
Мочевой пузырь	Нет изменений	Легкая атрофия эпителия; легкая телеангиоэктазия (микрогематурия)	Умеренно учащенное мочеиспускание, тотальная телеангиоэктазия, переходящая макрогематурия	Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиоэктазия (часто с петехиями); частая гематурия; уменьшение емкости мочевого пузыря (< 150 мл)	Некроз/сокращенный мочевой пузырь (емкость 100 мл), выраженный геморрагический цистит	Смерть прямо связанная с поздними радиационными эффектами
Слизистые оболочки	Нет изменений	Нет изменений, сухость	Умеренная атрофия, телеангиоэктазия; мало слизи	Значительная атрофия с полной сухостью	Изъязвление	Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами

зависят от величины дозы за фракцию, в рамках линейно-квадратичной модели имеют значение отношения α/β более 10 Гр, при этом укорочение общего времени курса облучения ведет к возрастанию их частоты и степени тяжести. Появление ранних повреждений не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений. Прямую связь между клиническим проявлением ранних и развитием поздних лучевых повреждений удается установить лишь у 30–50 % больных. Однако если прямая корреляция между ранними и поздними лучевыми повреждениями отсутствует, то прямая патогенетическая связь между ними, несомненно, существует. Возможно, что ранние лучевые изменения носили скрытый (субклинический) характер.

При развитии поздних лучевых повреждений выявляются морфологические изменения кровеносных и лимфатических сосудов. Постепенно эти изменения приводят к облитерации и тромбозу сосудов, склеротическим и другим изменениям, в том числе истощением запаса стволовых клеток в здоровых тканях. Следует учесть также, что облучение изменяет свойства межклеточного вещества (Курпешев О.К., 1984). Появление поздних лучевых повреждений зависит от дозы за фракцию, характеризуется значением отношения α/β от 1 до 5 Гр и не имеет связи с длительностью курса облучения [12, 19].

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина разовой и суммарной очаговой дозы, режим фракционирования дозы, способ облучения (дистанционный, внутрисполостной, сочетанный), объем облучения (2-х, 4-х, 6-типольная методика при дистанционной ЛТ), сопутствующие заболевания смежных органов (ректосигмоидный отдел толстой кишки, мочевого пузыря, влагалища), радиомодификация (химиопрепараты, гипертермия), хирургические вмешательства на органах малого таза и исходное состояние организма. Возможными причинами развития лучевых осложнений могут быть повышенная индивидуальная радиочувствительность и использование необходимых туморцидных доз, зачастую превышающих уровень толерантности окружающих опухоль тканей и органов [4, 8, 19–23].

В связи с этим важно знать значения минимально и максимально толерантных доз для органов и тканей, попадающих в зону радиационного воздействия во время ЛТ. Минимальная толерантная доза – это доза ионизирующего излучения, при подведении которой возможно возникновение не более 5 % тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения. Максимальная толерантная доза – это доза, при получении которой регистрируется 50 % тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения (рекоменда-

ции МКРЗ). Толерантные дозы гамма-излучения при мелком фракционировании (по 2 Гр 5 раз в неделю) для прямой кишки составляют 50–60 Гр, мочевого пузыря и влагалища – 60 Гр (Павлов А.С., 1980). Присоединение брахитерапии к дистанционному облучению при проведении сочетанной ЛТ злокачественных новообразований гениталий резко повысило риск развития лучевых ректитов и циститов за счет близкого расположения источника излучения к прямой кишке и мочевому пузырю. В связи с чем принципиально важным фактором при дозиметрическом планировании гинекологического рака явилась не общая доза, которая приходится на критический орган в целом, а объем органа, получающий максимальную дозовую нагрузку. Согласно рекомендациям GEC-ESTRO, при сочетанной ЛТ РШМ суммарная очаговая доза в прямой и сигмовидной кишке объемом 2 см³ не должна превышать 70–75 Гр, а в мочевом пузыре – 70–90 Гр. Важным параметром для оценки риска возникновения лучевых повреждений в критических органах выделяется объем в 1 см³ и 0,1 см³ [24].

К неблагоприятным факторам, снижающим толерантность здоровых тканей к лучевому воздействию на 20–30 %, относятся:

1. Физико-химические факторы: перегревание, переохлаждение в период облучения, повреждение тканей при оперативных вмешательствах, химиотерапия.

2. Биологические факторы: сопутствующие заболевания (повышенная радиочувствительность организма отмечается при заболеваниях почек, сахарном диабете, ожирении, кожных заболеваниях, хронических воспалительных заболеваниях, аллергии); возраст (молодой, старческий) [25].

Клиническая картина местных лучевых повреждений зависит от степени выраженности патологического процесса.

Основными симптомами лучевых ректитов являются боли в прямой кишке, которые сопровождаются неприятными тягостными тенезмами, патологические выделения из прямой кишки различного характера (слизь, кровянистые выделения и т.д.), расстройство функции кишечника (частый и жидкий стул или задержка стула). Частота развития лучевых ректитов варьирует и зависит от выбора критериев оценки лучевых повреждений. Некоторые авторы учитывают только тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения, частота которых колеблется от 0,4 до 11 %. Другие исследователи учитывают все лучевые реакции, включая катаральные, и регистрируют их с частотой от 14 до 63 % [11, 14, 26, 27].

Клиническая картина лучевых циститов, как правило, представлена болями над лоном, жжением и режаниями при мочеиспускании, слабостью. Больные

жалуются на частое (15–20 раз в сут) и болезненное мочеиспускание. С мочой отходят обрывки тканей, представляющие собой отторгшиеся некротические массы. Почти всегда в моче присутствуют лейкоциты, белок, эритроциты [6]. Число больных с лучевыми реакциями со стороны мочевого пузыря составляет 8–78 %, при этом у 2–5 % отмечаются тяжелые осложнения [8–10, 28–30].

Клинические проявления лучевых изменений со стороны слизистой влагалища, шейки матки могут сопровождаться неприятными, порой мучительными симптомами: отеком наружных половых органов и влагалища, гиперемией, болями, ощущением жжения, увеличением количества патологического отделяемого, на фоне которого впоследствии могут возникнуть длительно незаживающие мокнущие язвы, а это может повлечь за собой нежелательный перерыв в лечении, вынужденное снижение оптимальной очаговой дозы, а нередко и полное прекращение лучевого лечения [12, 20].

Частота возникновения лучевых реакций и осложнений со стороны слизистой оболочки влагалища и шейки матки при лучевом лечении онкогинекологических больных, по данным разных авторов, варьирует от 4,6–52 % [5, 31, 32]. Снизить частоту и тяжесть лучевых реакций со стороны нормальных тканей, обеспечив тем самым возможность лучевого лечения без перерывов, — один из способов повышения результативности лечения.

О влиянии перерыва на безрецидивную выживаемость сообщили R.Suwinski и соавт. Ими был проведен анализ данных для 868 пациентов, которым проводилась ЛТ. Перерывы до 6 сут не влияли на безрецидивную выживаемость, более длинные перерывы снижали частоту безрецидивной выживаемости на 1–2 % за день перерыва в ЛТ, что существенно ухудшало результаты лечения, а, следовательно, и показатели общей и безрецидивной выживаемости [33].

Профилактика и лечение

Вопросам профилактики и лечения лучевых изменений уделяется недостаточно внимания не только в нашей стране, но и за рубежом [34]. Работ, где проводились научные исследования по профилактике и лечению лучевых повреждений, встречается значительно меньше, чем научных трудов по усилению воздействия на опухоль.

Профилактика лучевых повреждений включает рациональный выбор вида энергии излучения, учет особенностей распределения энергии в облучаемом объеме [19].

Использование ротационного способа подведения дозы при наружном облучении позволяет снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани и органы

малого таза по сравнению со статическим. Благодаря внедрению в практику новых методик лучевой терапии: 3D планирование, IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью), IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), удается достичь конформного облучения, и тем самым уменьшить частоту лучевых осложнений [35, 36].

Другим путем уменьшения воздействия ионизирующего излучения на критические органы является использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы, в частности ежедневного мультифракционирования, когда разовая очаговая доза (РОД) — 1–1,25 Гр подводится дважды в день, с интервалом 4–5 ч, 5 раз в неделю. Дневная доза составляет 2–2,5 Гр. Обоснованием идеи мультифракционирования были радиобиологические и клинические разработки, согласно которым выявлены различия в полноте и сроках репарации сублетальных повреждений нормальных и опухолевых клеток. То есть при подведении разовой очаговой дозы за фракцию в пределах 2 Гр нормальные ткани за 4–5 ч могут полностью восстановить большую часть сублетальных повреждений, а опухолевая ткань — не может. Поэтому следующая разовая очаговая доза, подведенная через 4–5 ч, усиливает повреждение опухолевой ткани, в то время как нормальные ткани за этот промежуток времени успевают полностью восстановиться. Такой режим обеспечивает щажение здоровых тканей и, соответственно, снижение лучевых реакций в процессе лечения [37].

Применение метода химиолучевого лечения, повышающего противоопухолевый эффект, обусловлено усилением токсических реакций, возникающих в связи с нарушением системы детоксикации, усилением иммунодепрессивного состояния организма под действием лучевой и лекарственной терапии. На этом основании оправдана коррекция развившихся нарушений с помощью антиоксидантных препаратов и иммуномодуляторов, которая улучшает переносимость специального лечения [38, 39].

В МНИОИ им. П.А. Герцена на основании проведенных клинических исследований разработаны схемы превентивной и реабилитационной корригирующей терапии с использованием витаминного антиоксидантного комплекса, препаратов лапрот и имунофан, что позволило улучшить переносимость химиолучевого лечения у больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями III–IV стадии, а также сократить сроки купирования лучевых реакций в зоне облучения. В частности, с целью коррекции и профилактики развития нарушений в лимфоцитарном звене иммунитета и системе антиоксидантной защиты при проведении химиолучевого лечения у больных местно-распространенными зло-

качественными новообразованиями использовался препарат имунофан, оказывающий модулирующее и протекторное действие на иммунную систему организма. В результате у больных РШМ III стадии отмечено уменьшение степени выраженности лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Снижается количество острых лучевых реакций на слизистой шейки матки – островковый эпителиит в 2 раза, сливной эпителиит в 3 раза, а некротический эпителиит не возник ни у одной больной.

Влияние имунофана на процесс реабилитации больных после завершения химиолучевого лечения сводилось к субъективному улучшению состояния, повышению физической активности, нормализации функции желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Стихание местных лучевых реакций (эпителиита) после введения имунофана наступает в более короткие сроки – через 1,5–3 мес по сравнению с контрольной группой (3–6 мес). Это подтверждается лабораторными данными: наблюдаются ослабление интенсивности перекисного окисления липидов и нормализация коэффициента окислительно-антиокислительного баланса ($K_{\text{аос}} = 1,0 \pm 0,23$, при норме $1,3 \pm 0,5$) [39, 40].

В ЦНИИРИ МЗ РФ была разработана система мероприятий по активной профилактике поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. Она включает в себя:

- коррекцию общесоматического статуса больных;
- общеукрепляющую терапию, направленную на активизацию иммунорезистентных систем организма;
- симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний;
- нормализацию функций желудочно-кишечного тракта;
- диагностику и лечение воспалительных процессов урогенитальных органов;
- лечебную физкультуру;
- психотерапию, социальную адаптацию;
- местное применение (внутрипузырное и/или интра ректальное) лечебных препаратов (дibuнол, смеси витаминов, гидрокортизон, антибиотики, анальгетики, диметилсульфоксид и пр.).

В период с 1979 по 1996 г. среди 169 больных РШМ, подвергавшихся ЛТ в клинике ЦНИИРИ МЗ РФ, были выделены группы пациенток с высоким риском возникновения поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. С момента завершения ЛТ им проводились курсы активной профилактики общей продолжительностью 2 года. В результате частота и степень тяжести лучевых повреждений существенно снизились: поздние лучевые ректиты зарегистрированы у 7 из 52 (13,5 %) больных,

то есть частота их возникновения в 2,5 раза ниже, чем у женщин, не получавших активную профилактику лучевых поражений после ЛТ; поздние лучевые повреждения мочевого пузыря возникли у 6 из 25 (24 %) пациенток, в отличие от 40 % в группе пациенток, не получавших активную профилактику [41].

При лечении местных лучевых повреждений используется, как правило, подход, включающий методы общего и местного воздействия. Лечение местных лучевых повреждений опирается на знание патогенеза (механизмов развития) данных осложнений, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции, подавление репаративных процессов и, в последующем, присоединение инфекции поврежденных тканей и усугубление негативных процессов заживления поврежденных тканей. В связи с этим лечебные мероприятия носят комплексный характер и включают вещества, воздействие которых направлено на улучшение тканевой микроциркуляции, повышение репаративных процессов и подавление инфекционного процесса [42].

Многие авторы подчеркивают, что выбор медикаментозных средств должен проводиться с учетом выраженности клинико-морфологических проявлений. В фазу гидратации, которая характеризуется выраженным воспалением, применяют антисептики, антибиотики местно, а при наличии некроза – ферменты, вызывающие лизис нежизнеспособных тканей (трипсин, химотрипсин, стрептокиназа). В фазе дегидратации основной задачей становится восстановление слизистой с помощью жировых аппликаций [43, 44].

Местное лечение ранних и поздних лучевых ректитов, в первую очередь, направлено на устранение воспалительного процесса и стимуляцию репаративных процессов.

Местное применение глюкокортикостероидов (преднизолон) и нестероидных противовоспалительных средств (препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)) составляют базисное лечение лучевых ректитов, т.к. считаются самыми эффективными средствами при тяжелых и среднетяжелых формах поражений. Основной механизм действия глюкокортикостероидов – ингибирование высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов, блокирование пролиферации Т-хелперов, снижение количества циркулирующих моноцитов, что приводит к уменьшению количества тканевых макрофагов.

В качестве поддерживающей терапии после гормонального лечения или вместо него, что нередко бывает предпочтительным, применяют препараты 5-АСК. Они обладают местным противовоспалительным действием, обусловленным ингибированием циклооксигеназы и синтезом простагландинов и лейкотриенов, замедляют миграцию, дегрануляцию, фа-

гоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, оказывают антиоксидантное действие (за счет способности связываться со свободными кислородными радикалами и разрушать их).

В настоящее время используются три вида ректальных форм месалазина (препарат 5-АСК): свечи, клизмы и ректальная пена. Конкретнее:

– суппозитории ректальные салофалька (250 и 500 мг). Лечебная доза 1,5–2 г/сут, поддерживающая – 0,5–1 г/сут;

– суспензия ректальная салофалька в микроклизмах по 4,0 г 1 раз вечером (поддерживающая доза – 2,0 г);

– салофальк в форме пены (аэрозоля) обеспечивает оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки. Одно впрыскивание пены (аэрозоля) салофалька содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Лечебная доза – 2 г/сут (2 впрыскивания), поддерживающая – 1 г/сут.

Выбор лекарственной формы определяется распространенностью пораженного отдела: при ректите достаточно применение свечей, при проктосигмоидите необходимо выбирать микроклизмы или пену салофалька [45–47].

Другим базовым компонентом местного лечения лучевых повреждений является препарат димексид (диметилсульфоксид, или ДМСО), применяемый в виде раствора 5–10 % или мази 10 %. Димексид можно назвать уникальным средством с широким спектром действия:

- противовоспалительным; по противовоспалительной активности он сопоставим с нестероидными противовоспалительными средствами; ДМСО оказывает антиэкссудативный эффект, тормозит активность протеаз, синтез простагландинов, в то же время повышает секрецию кортизола, укрепляет мембраны лизосом, уменьшает клеточную инфильтрацию, тормозит синтез коллагена в очаге воспаления, способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов, грубых рубцов, играя роль «химического санитара» в зоне воспаления, биохимического чистильщика;
- стимулирующим; димексид активизирует репаративные процессы в тканях, пролиферативные процессы в очаге воспаления;
- анальгезирующим; ДМСО – анестетик продолжительного действия с выраженным местным обезболивающим эффектом; избирательно блокирует нервные волокна, проводящие болевой импульс;
- транспортным и депонирующим; димексид способен проводить (транспортировать) растворенные в нем вещества через кожу и слизистые оболочки без их повреждения, способствует длительному депонированию лекарств в тканях.

В отделении лечения лучевых повреждений МРНЦ на протяжении 25–30 лет в схему лечения местных лучевых повреждений входит димексид. Это базовое лечение, назначаемое с учетом конкретных особенностей каждого больного, может дополняться назначением других антисептиков (диоксидин, хлоргексидин и др.), протеолитических ферментов, средств, стимулирующих репаративные процессы (куриозин, витаминизированные масла и др.) [42].

В частности, при лечении лучевого ректита С.М. Бардычев и соавт. считают, что наилучшего результата можно ожидать от последовательного применения ряда медикаментозных средств: в течение первой недели назначают очистительные клизмы теплым раствором отвара ромашки, в последующие 2–3 нед утром и вечером в прямую кишку вводят 50–75 мл раствора ДМСО 5 % в сочетании с преднизолоном 30 мг. Далее в течение 2–3 нед назначают микроклизмы с эмульсией синтозона, метилурациловой мазью 10 %, маслом шиповника, облепихи. При значительном количестве крови в кале эту схему дополняют применением раствора перекиси водорода 0,5 % или раствора аминокaproновой кислоты 5 % в чередовании с отваром ромашки в первую неделю лечения. Больным с выраженными болями назначают свечи с новокаином, анестезином [28].

Лечение лучевых циститов представляет собой довольно трудную задачу, поскольку зачастую носит только симптоматический характер, сопровождаясь частыми рецидивами, что неизбежно приводит к различным осложнениям с исходом в сморщивание мочевого пузыря. Связано это с тем, что лучевые циститы имеют целый ряд особенностей. В первую очередь, следует помнить, что в отличие от банального бактериального цистита, где поражается только слизистая мочевого пузыря, лучевые повреждения распространяются на всю глубину стенки. Второй, и на наш взгляд, главной особенностью лучевого цистита, является обширное поражение собственных сосудов мочевого пузыря, что бывает редко при бактериальном цистите. Третьей особенностью является потеря эластичности всех тканей, что приводит к резкому нарушению функции органа. Кроме того, проведение ЛТ может осложниться развитием радиационно-индуцированного фиброза, выраженность которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы и зависит также от режима фракционирования [6, 44].

С учетом вышеуказанных морфологических особенностей лучевого цистита, в качестве его лечения и профилактики Н.А. Чуйкина и Г.Г. Матякин применяли такой метаболический препарат, как актовегин. Известно, что он положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление

кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладая, таким образом, антигипоксическим действием, а также увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, и аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК. Авторы использовали раствор актовегина 20 % в больших дозах (по 10 мл в/в 2 раза в день). Проводилась следующая терапия: в течение 10–14 дней внутривенное введение, затем пероральный прием драже по 2 шт. 3 раза в день и присоединение местных обработок. Уже на первый, максимум на третий день полностью стихали субъективные ощущения, исчезали дизурические явления [48].

Лечение лучевых циститов в связи с наступившими трофическими расстройствами (при атрофическом цистите) требует присоединения вазоактивной терапии, направленной на улучшение микроциркуляции стенки мочевого пузыря. С этой целью применяют трентал, троксевазин, реополиглюкин длительными курсами.

Под местным лечением подразумевают введение лекарственных препаратов в полость мочевого пузыря (инстилляций). Для этого используют ранее упомянутый раствор ДМСО 10–15 %, раствор колларгола, синтазоновую эмульсию, облепиховое масло и различные лечебные коктейли. В большинстве случаев местного лечения бывает достаточно для купирования дизурических явлений.

При лучевых повреждениях инфицирование пузыря происходит относительно легко, т.к. некротизированные ткани в облученном органе являются достаточно хорошей средой для развития разнообразной бактериальной флоры. В связи с этим борьба с инфекцией представляет определенную сложность и требует больших усилий. Поэтому одним из неперемных условий, обеспечивающих достижение необходимого эффекта, является систематическое и продолжительное применение антибактериальных препаратов.

Бардычев М.С. и соавт. впервые использовали в виде инстилляций иммуномодулятор гепон фирмы «Иммафарма» с выраженным противомикробным действием. Действие препарата направлено на снижение местного воспалительного процесса и повышение иммунореактивности. При лечении лучевых циститов гепон применяли в виде инстилляций 0,04 % раствора (содержимое флакона гепона 0,002 г перед применением растворяли в 5 мл стерильного физиологического раствора). Первые 10–12 сут орошение производилось дважды в день, в дальнейшем — 1 раз в день. Терапевтическая эффективность гепона оценивалась как по характеру клинического течения (уменьшение дизурических симптомов, гематурии), так и объективным критериям (динамика цистоско-

пической картины, ультразвуковая характеристика поврежденных стенок мочевого пузыря). Гепон оказался эффективен как при ранних лучевых циститах, так и в случае его поздних проявлений. Уже в течение первых дней лечения препаратом отчетливо проявлялись его противовоспалительное действие, уменьшилась отечность и гиперемия тканей, частично купировался болевой синдром. Использование гепона позволило достоверно сократить сроки выздоровления при катаральном цистите с 28 до 18 дней, при язвенно-некротическом цистите — с 36 до 23 дней. Таким образом, применение иммуномодулятора гепон значительно повышает эффективность лечения как ранних, так и поздних лучевых циститов [49].

В случае развития эрозивно-язвенного цистита на фоне перорального приема актовегина (по 2 драже 3 раза в день) рекомендуется производить инстилляцию раствора актовегина 20 % по 20 мл в мочевой пузырь. Количество инстилляций 6–8 [15].

Одним из патогенетических подходов в лечении язвенно-некротического цистита является местное применение протеолитических ферментов. Используют такие препараты, как трипсин, химотрипсин и профезим. Положительный эффект при воспалительных процессах обусловлен их противоотечным, фибринолитическим и некротическим действием. Для улучшения результатов местного лечения лучевых циститов был использован иммобилизованный трипсин на порошкообразной целлюлозной матрице (дальцекс-трипси́п). Ранее проведенными исследованиями установлено выраженное противовоспалительное и бактериостатическое действие данного препарата. Преимуществом дальцекс-трипсина по сравнению с нативным трипсином и другими протеолитическими ферментами является способность к адгезии на слизистой оболочке без потери своей активности в течение длительного времени, тогда как нативный препарат в полости мочевого пузыря распадается в течение 1–2 мин [50].

З.С. Каргаева в своей работе [51] применила иммобилизованный трипсин для профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у онкогинекологических больных. Использовались три лекарственных формы дальцекс-трипсина:

- суспензия (30 мл раствора фурацилина + 0,05 г трипсина);
- мазь (в качестве основы гидрофильная мазь левомеколь 100 мл + 0,15 г дальцекс — трипсина);
- ректальные суппозитории на основе масла какао.

Лечение осложнений у больных было комплексным. Проводилось специальное местное лечение, а также симптоматическая и общеукрепляющая терапия. В результате проведенного исследования было

доказано, что использование различных препаратов иммобилизованного трипсина в профилактических целях на 20–40 % снижает риск развития ранних и поздних лучевых реакций и повреждений не только со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря, но и прямой кишки и влагалища у пациенток, подвергшихся сочетанному лучевому лечению по поводу злокачественных новообразований женских половых органов. В случае возникновения лучевых реакций отмечена их меньшая выраженность и длительность течения. Сделан вывод, что применение препаратов иммобилизованного трипсина в качестве местного терапевтического средства при уже развившихся лучевых повреждениях способствует ускорению процессов очищения и регенерации пораженных тканей, что приводит к купированию лучевых реакций к 7–9 сут лечения, а при традиционных методах лечения – к 15–18 сут [51].

В исследовании [52] проанализированы результаты лечения 139 больных с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря (осложненными и неосложненными циститами). Больные были разделены на три группы. Первую группу составили 49 пациентов (17 с неосложненными циститами и 32 – с осложненными), которые получали традиционное местное лечение: димексид, колларгол, синтозоновая эмульсия и облепиховое масло. Во вторую группу вошли 52 больных (26 с неосложненными циститами и 26 – с осложненными), у которых для местного лечения использовался препарат уро-гиал. В местной терапии третьей группы – 38 пациентов (13 с неосложненными циститами и 25 – с осложненными) – применялась супероксиддисмутаза (препарат рексод). Кроме того, всем пациентам была назначена антибактериальная, антикоагулянтная, вазоактивная, симптоматическая и иммунная терапия.

Следует отметить, что используемые препараты (димексид, уро-гиал и рексод) имеют разную направленность действия. Препарат уро-гиал на основе гиалуриновой кислоты является вязкоэластичным протектором межклеточного вещества уротелия мочевого пузыря и уретры, позволяет создать вязкоэластичную пленку на слизистой, тем самым защищая ее от агрессивного воздействия мочи и препятствуя адгезии микробов к поврежденной поверхности.

Препарат супероксиддисмутазы рексод прямо инактивирует свободные радикалы, блокирует реакцию перекисных радикалов с арахидоновой кислотой, ослабляет активное действие лейкотриена В₄, ингибирует хемотаксис лейкоцитов, значительно уменьшает синтез коллагена фибробластами (способствует регрессии радиационно-индуцированного фиброза).

На основании полученных результатов (субъективных жалоб и объективных методов исследования – цистоскопии, УЗИ) были даны практические рекомендации. При выраженном фиброзе стенки мочевого пузыря предпочтение следует отдавать применению инстилляций раствора димексид. При выраженном воспалительном процессе, сопровождающемся поверхностным нарушением слизистой мочевого пузыря, а также атрофией слизистой, наиболее эффективным оказалось применение уро-гиала. У больных с гематурией и глубокими нарушениями целостности слизистой мочевого пузыря (язвенно-некротический цистит) наиболее высокие результаты продемонстрировало применение супероксиддисмутаза. Таким образом, выбор метода лечения осложненных и неосложненных лучевых циститов должен быть дифференцированным и основываться на данных субъективных жалоб и объективных методов исследования [52].

Следует отметить, что недостатком внутривезикулярных введений, в отличие от микроклизм в прямую кишку, является многократная катетеризация мочевого пузыря, что сопряжено с дополнительным травмированием и инфицированием слизистой уретры и мочевого пузыря. Указанное может усугубить течение лучевого цистита.

Одним из важных моментов реабилитации больных с лучевыми циститами является борьба с болью. В.П. Задерин и М.Ф. Поляничко для лечения лучевых циститов предложили использовать превезикальное, трансвагинальное, пресакральное введение лекарственных препаратов. С этой целью к мочевому пузырю подводился лекарственный «коктейль», состоящий из 250 мл раствора новокаина 0,25 %, метилурацила 1,5 г, витамина В₁₂ 1000 мкг, гидрокортизона 125 мг и 500000 ЕД мономицина [53].

При лечении лучевых осложнений слизистой влагалища и шейки матки используют мазевые аппликации с синтозоновой мазью, метилурациловой мазью, левомеколью, актовегином, облепиховым маслом 30 % или маслом шиповника. При язвенно-некротическом повреждении на первом этапе рекомендуют некролитическую терапию, а по мере очищения пораженной поверхности используют мазевые аппликации. Для улучшения микроциркуляции в зоне повреждения применяют местные аппликации с 20–40 % растворами димексид, а также медикаментозные средства системного воздействия (троксевазин, но-шпа, никотиновая кислота, никошпан), снимающие спазм сосудов и улучшающие трофику поврежденных тканей [54].

Е.М. Филькова и соав. описали применение масла витаон для профилактики и лечения лучевых осложнений. Витаон – маслянный экстракт из ле-

карственного сырья, в его состав входят гликозиды, флавоноиды, ментол, цинеол, каротиноиды, а также большой комплекс макро- и микроэлементов. Масло «Витаон» наносят непосредственно за 20–30 мин до и после каждого сеанса облучения на протяжении всего курса лучевой терапии, при этом нанесение препарата после сеанса облучения повторяют неоднократно до исчезновения лучевой реакции. Применялся данный препарат у 35 пациенток с лучевым эпителиитом: у 26 больных при катаральном, у 9 — при островковом эпителиите. У всех больных отмечено уменьшение жжения, болей, отечности, гиперемии на 8–9 день лечения препаратом [55].

В.П. Харченко и соавт. предложили использование в качестве радиопротектора гелевый препарат тизоль — аквакомплекс глицеросольвата титана, который является органическим титансодержащим соединением. Данный препарат обладает противовоспалительным и антисептическим свойствами. Гелевый препарат тизоль наносят местно на кожу и слизистые оболочки равномерным слоем из расчета 0,15–0,20 г на 1 дм², 2 раза в сутки, перед сеансом облучения и после. Результаты эффективности оценивались по шкале RTOG. У пациенток основной группы не наблюдалось лучевых реакций 3–4-й степени со стороны кожи и слизистой оболочки, в то время как в контрольной группе реакции 3-й степени отмечены у 36 пациенток (40 %), 4-й степени — у 8 (9 %) [56].

Для лечения местных лучевых повреждений предложено использование озонотерапии [57]. Озон в организме обладает бактерицидным, противовоспалительным действием, а также способствует нормализации метаболических реакций в тканях в месте воспаления и восстановлению рН. Немаловажным представляется и обезболивающий эффект озона. Локальная озонотерапия проведена в виде 5–8 ежедневных ректальных инсуффляций по поводу ректита и/или цистита различной этиологии, в виде орошений влагалища озонированной дистиллированной водой и аппликаций озонированного масла в виде тампонов по поводу некротических эпителиитов в куполе влагалища и шейке матки. Больным с циститами дополнительно проводили внутрипузырные инстиляции 50–100 мл озонированной дистиллированной воды с повышенной концентрацией озона, что носило противовоспалительный, гемостатический, анальгезирующий характер. Включение озонотерапии в программы комплексной профилактики и терапии ранних и поздних осложнений позволило получить значимый объективный клинический эффект, уменьшить сроки лечения уже развившихся лучевых реакций, сократить перерывы в проведении лучевой терапии, уменьшить фармакологическую нагрузку на пациентку [57].

Среди консервативных методов лечения местных лучевых повреждений в последние десятилетия стали широко использоваться физические факторы воздействия, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Основанием к использованию методов НИЛИ в онкологии является способность света индуцировать в организме человека развитие функциональных сдвигов, улучшение и нормализацию параметров иммунитета, снижение интенсивности воспаления и уровня интоксикации, усиление регенеративных процессов, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, нормализацию значений показателей гомеостаза, уменьшение болевых симптомов [58].

Р.К. Кабисов и соавт. применили НИЛИ в профилактике и лечении лучевых повреждений. Метод заключается в воздействии НИЛИ на ткани и органы, вовлекаемые в зону лучевого облучения. Лазерное воздействие осуществляется излучением преимущественно красного и инфракрасного диапазонов длин волн 0,63 и/или 0,89 мкм в непрерывном или импульсном режиме. Суммарная энергия, набираемая за сеанс, составляет 0,1–55,0 Дж при мощности 0,3–25,0 мВт проводят ежедневно 1–2 раза в сутки. Воздействие излучением лазера осуществляется на протяжении курса лучевого лечения через 30–40 мин после сеанса лучевой терапии. Данная последовательность проведения лучевого и лазерного воздействия позволяет достичь эффекта восстановления тканей, а также нейтрализации нарушений деятельности органов, которые оказываются в зоне лучевого воздействия. Данный способ эффективен для лечения побочных реакций, возникающих в результате лучевого лечения, позволяет исключить медикаментозное воздействие для лечения повреждений, вызванных лучевым воздействием, которое имеет побочные действия [59].

Г.М. Жариков и соавт. описали использование НИЛИ для лечения лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных РШМ, подвергшихся сочетанной ЛТ в различных клиниках Санкт-Петербурга с 1979 по 1996 гг. Лазеротерапия применялась у пациенток с катаральными и эрозивно-десквамативными ректитами и циститами. Осуществлялось локальное воздействие низкоинтенсивным лазером «Узор-Янис» с длиной волны 890 нм. Использование матричного излучателя с 16 световодами позволило увеличить площадь лазерного воздействия и сместить в глубину область энергетического максимума (Л.Г. Малышева и соавт., 1998). Зонами лазерного воздействия являлись надлобковая и крестцово-ягодичная области. Сеанс лазеротерапии на каждую область продолжался 10 мин, всего за курс лечения проводилось 12–15 лазерных воздей-

ствий. У всех больных удалось добиться полной клинической ремиссии в сроки соответственно 16 ± 2 и 10 ± 2 сут. Результаты исследования свидетельствуют о том, что низкоинтенсивная лазеротерапия является эффективным дополнением стандартного лечения лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. Локальное лазерное воздействие приводит к сокращению сроков достижения положительного эффекта, снижению частоты повторных обострений, а также к увеличению продолжительности между началом ремиссии и обострением лучевых повреждений [41].

Как видно из представленного обзора, лекарственные средства для местного лечения лучевых повреждений, в своем большинстве, являются препаратами однонаправленного действия, не способными одновременно вызвать быстрое и полное отторжение некрозов, подавить инфекцию и эффективно стимулировать регенерацию. Поэтому одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиторий и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневой процесс.

Появление технологии направленной (адресной) доставки лекарств посредством гелей коллегель предполагает существенно повлиять на состояние тканей, входящих в зону облучения. Таким современным российским наноматериалом стал гидрогелевый препарат колетекс-гель-ДНК. В 2007 г. ООО «Колетекс» запатентовал отечественный гидрогелевый наноматериал колетекс-гель-ДНК.

Гидрогелевый наноматериал состоит из альгината натрия и дерината. Альгинат натрия – природный биополимер, полученный из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами, способствует снижению кровоточивости, ускоряет восстановление тканей, очищает рану. Он содержит более чем 90 % частиц нанометрового диапазона. Альгинат натрия помимо лечебного воздействия выполняет функции носителя тонкодисперстной формы лекарственной субстанции и защитного коллоида для предотвращения агрегации частиц лекарственных препаратов. Гель обволакивает слизистую оболочку, смазывает ее и удерживается на этой поверхности. Постепенно из геля высвобождается деринат. Скорость высвобождения препарата обусловлена скоростью набухания геля. Этот процесс происходит длительно, что позволяет отнести коллегель к веществам пролонгированного действия. Позитивное действие оказывает как биополимерная основа геля (альгинат натрия), так и введенный в него деринат. В альгинат натрия импрегнирован препарат деринат натриевая соль (дезоксирибонуклеат натрия (Na-ДНК)), являющийся иммуномодулятором и антиоксидантом.

Деринат – универсальный метаболический модулятор. Он обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, нормализует иммунный статус, стабилизирует гемопоэз, усиливает регенерацию тканей. Деринат существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию цитостатических препаратов и лучевой терапии [60–62].

М.А. Данилова предложила использовать гидрогелевую композицию как самостоятельное изделие медицинского назначения для доставки лекарств к опухолевым и поврежденным тканям, расположенным в полостях (прямой кишке, пищеводе, мочевом пузыре, гинекологической сфере и т.д.). Проведены клинические испытания гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий, Медицинском радиологическом научном центре, Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Показано, что применение данных гидрогелевых материалов позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в профилактике лучевых реакций по сравнению со стандартными методиками. Использование гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином позволило в среднем снизить выраженность лучевых реакций на 17–35 % [62–64].

А.К. Курпешева и соавт. изучили эффективность гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом и лидокаином (колетекс-гель-ДНК с деринатом и колетекс-гель-ДНК с лидокаином) при лечении больных поздними лучевыми повреждениями прямой кишки и влагиалища [61]. Лечение гидрогелевыми материалами с деринатом и лидокаином проведено 18 больным поздними местными лучевыми повреждениями, из них геморрагический лучевой ректит установлен у 14 больных, язвенно-некротический ректит – у трех больных, язвенно-некротический эпителиит влагиалища – у одной больной. Курс лечения составлял 7–10 дней в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики. Гель использовался в виде микроклизм и тампонов два раза в день утром и вечером.

При анализе динамики изменений общего состояния и степени проявлений клинической симптоматики отмечено отсутствие аллергических признаков у всех больных. Значительное уменьшение болевого синдрома наблюдалось у всех трех больных язвенно-некротическим ректитом, из 7 больных катаральным лучевым ректитом исчезновение болей отмечено у трех, дальнейшее снижение болевого синдрома – у четырех больных. Примесь крови и слизи в стуле в результате проведенного лечения исчезла у 8 боль-

ных геморрагическим ректитом из 14, значительное уменьшение прямокишечного кровотечения отмечена у всех трех больных язвенно-некротическим ректитом. У одной больной язвенно-некротическим эпителиитом влагалища отделяемое из влагалища приобрело серозно-гнойный характер. В связи с уменьшением кровотечения из прямой кишки, уменьшением и/или исчезновением болевого синдрома, нормализацией стула наблюдалось улучшение общего состояния больных и их психологического статуса, что является важным моментом улучшения качества жизни больных и их социальной активности [61].

Обнадеживающие результаты профилактики и лечения ранних и поздних местных лучевых повреждений при использовании гидрогелевых препаратов, их простота, доступность и низкая аллергогенность позволяют включить гидрогелевые материалы в программу терапии сопровождения при проведении курса облучения у онкогинекологических больных.

Выводы

Таким образом, широкий арсенал средств для местного лечения лучевых повреждений свидетельствует о том, что проблема консервативного лечения до конца не решена. Несмотря на достигнутые результаты в профилактике и лечении местных лучевых осложнений у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов, их частота и тяжесть остается довольно высокой. В связи с этим актуальной остается проблема поиска новых, эффективных способов профилактики и лечения, направленные на защиту нормальных органов и тканей, уменьшение токсичности, проведение курса лучевой терапии без перерыва, улучшение качества жизни пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014, 235 с.
- Beller U., Vaisonneuve P. et al. Carcinoma of the vulva. // Int. J. Gynecol. Obstet. 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, 2003, **83**, P. 7–27.
- Van der Zee J., Kleynen C.E., Nuyttens J.J., Ansink A.C. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer. // Radiother. Oncol., 2008, **88**, No. 2, P. 286–287.
- Halperin C., Perez A., Brady W. Radiation Oncology, 2010, 865 pp.
- Канаев С.В., Баранов С.Б. Опыт использования препарата тантум роза при профилактике и лечении лучевых ректитов и вагинитов у больных раком матки и влагалища. // Вопросы онкологии, 2003, № 2, С. 224–226.
- Королев С.В. Лучевая диагностика и комплексное лечение лучевых циститов у онкологических больных. — М.: дисс. канд. мед. наук, 2009, 116 с.
- Van Limbergen E. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. // Материалы Европейской школы онкологии «Современные аспекты онкогинекологии». — М., 2009, С. 11–27.
- Каприн А.Д., Пасов В.В., Королев С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза. // Онкоурология, 2009, № 1, С. 39–42.
- Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В. Лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника // В кн.: «Иммунотерапия. Руководство для врачей». Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атуллаханова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, С. 541–559.
- Тарарова Е. А. Патогенетические аспекты лучевого цистита. — М.: дисс. докт. мед. наук, 2011, 96 с.
- Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). // Радиация и риск, 2013, **22**, № 3, С. 57–64.
- Бардычев М.С. Лучевые повреждения. // В кн.: «Лучевая терапия злокачественных новообразований». Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996, С. 437–459.
- Табелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки. Метод. рекомендации Минздрава СССР. — Л., 1978, 18 с.
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение осложнений). // Практическая онкология, 2002, **3**, № 3, С. 220–227.
- Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебное пособие. — С-Пб., 2006, 127 с.
- Chassagne D., Sismondi P., Horiot J.C. et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. // Radiother. Oncol., 1993, **26**, P. 195–202.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research And Treatment Of Cancer (EORTC). // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **31**, No. 5, P. 1341–1346.
- LENT SOMA tables. // Radiother. Oncol., 1995, **28**, P. 17–60.
- Лучевая терапия: учебник. Т. 2. Под ред. Г.Е. Труфанова, М.А. Асатурияна, Г.М. Жаринова. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010, 192 с.

20. Deehan C., Donogyue J.A. Biological equivalence of LDR and HDR brachytherapy. // In Brachytherapy from Radium to Optimization. Ed. R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser, Netherlands, 1994, P. 19–37.
21. Perez C.A. Radiation therapy morbidity in carcinoma of uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1999, **44**, No. 4, P. 855–866.
22. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов. — М: дисс. докт. мед. наук, 2006, 341 с.
23. Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Бойко А.В. и соавт. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2011, **22**, № 4, С. 39–45.
24. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. // Radiother. Oncol., 2006, **78**, P. 67–77.
25. Иваницкая В.И. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — Киев, 1989, 184 с.
26. Clark B., Souhami L., Roman T. et al. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997, **38**, No. 5, P. 989–993.
27. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близиюков О.П., Зотов В.К. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки (обзор). // Вестник РНЦРР, 2010, **2**, № 10.
28. Бардычев М.С., Кацалан С.Н., Курпешева А.К. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1992, **37**, № 11, С. 12–14.
29. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, Фолиант, 2002, 352 с.
30. Бухаркин Б.В., Давыдов М.И., Карякин О.Б. и соавт. Клиническая онкоурология. — М. 2003, С. 24–26.
31. Русанов А.О. Планирование внутриволостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки. — М.: дисс. канд. мед. наук, 2003, 160 с.
32. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // В кн.: «Практическая онкология: избранные лекции». Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. — СПб, Центр ТОММ, 2004, С.678–686.
33. Suwinski R., Sowa A., Rutkowski T. et al. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003, **56**, No. 2, P. 399–412.
34. Клименко К.А., Цаллагова З.С. Лучевые ректиты при комплексном лечении рака органов малого таза (обзор литературы). // Вестник РНЦРР, 2014, **4**, № 14. Электронный ресурс http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/klimenko_14.htm.
35. Dawson L.A., Sharpe M.B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. // Lancet, 2006, **17**, P. 848–859.
36. Jhingran A., Eifel P., Ramirez P. Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. // In: Gynecological Cancer. Ed. P. Eifel, D. Gershenson, J. Kavanagh. — Springer, 2006, P. 87–125.
37. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. и соавт. Нетрадиционное фракционирование дозы. Лекция. // Материалы V Российской онкологической конференции, 2001, С. 120–122.
38. Jacob R.A., Burri B.J. Oxidative damage and defence. // Amer. J. Clin. Nutr., 1996, **63**, No. 6, P. 995–990.
39. А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Е.А. Дунаева и соавт. Химиолучевая терапия больных местно-распространенным раком шейки матки. Медицинская технология. — М., 2010, 13 с.
40. Сергеева Т.В. Модификация химиолучевого лечения злокачественных новообразований препаратами антиоксидантного действия. — М.: дисс. канд. мед. наук, 1999, 157 с.
41. Жариков Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. // Мир Медицины, 2000, № 7–8. <http://medi.ru/doc/8500710.htm>
42. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. // Лечащий врач, 2003, № 5, С. 78–79.
43. Novdenak N., Fajardo L.F., Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, **48**, P. 1111–1117.
44. Хосева Е.Н. Клинические варианты, особенности течения и дифференцированная терапия ранних лучевых реакций и повреждений кожи. — Екатеринбург: дисс. канд. мед. наук, 2006, 116 с.
45. Гончарик И.И. Радиационный (лучевой) колит и энтерит. // Военная медицина, 2010, № 4, С. 119–121.
46. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие. — М.: Мед-пресс-информ, 2011, 560 с.
47. Бураковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2013, № 3–4, С. 18–24.
48. Чуйкина Н.А., Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П. и соавт. Актовегин в профилактике и лечении лучевых реакций и осложнений у онкологических больных. — М., 1999, 56 с.

49. Бардычев М.С., Терехов О.В., Белая Н.С. Терапевтическая эффективность гепона в лечении лучевых циститов. // Лечащий врач, 2003, № 10, С. 61–62.
50. Кан Я.Д. Урологические осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза. — М.: дисс. докт. мед. наук, 1989, 233 с.
51. Каргаева З.С. Применение иммобилизованного трипсина для профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у онкогинекологических больных. — М.: дисс. канд. мед. наук, 2000, 130 с.
52. Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология, 2014, **32**, № 3. http://umedp.ru/articles/uro_3_2014/lechenie_pozdnykh_luchevykh_povrezhdeniy_mochevogo_puzyrya.html
53. Задерин В.П., Поляничко М.Ф. Терапия поздних осложнений лучевого лечения больных злокачественными новообразованиями. — Ростов-на-Дону, 1985, С. 13–19.
54. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К. Онкология. — М., 2009, 510 с.
55. Филькова Е.М., Полескова О.А., Кочнова Ю.С. и соавт. Способы повышения эффективности лучевой терапии. Патент на изобретение, 1997, 9 с.
56. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Возный Э.К. и соавт. Способ профилактики местных лучевых реакций. // Патент на изобретение, 2004, 11 с.
57. Шпилова А.Н., Титова В.А., Крейнина Ю.М. и соавт. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различной локализации. // Вестник РНЦРР, 2006, С. 7–14.
58. Залесский В.Н. Молекулярные механизмы лазерной биостимуляции. // Сб. научных трудов к 50-летию лазерной медицины. — Украина, 2010, С. 307–401.
59. Кабисов Р.К., Бойко А.В., Соколов В.В. и соавт. Способ лечения онкологических больных. Патент на изобретение RU (11) 2161054 (13) С2. Опубликовано: 2000.12.27.
60. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: Научная книга, 2007, 240 с.
61. Курпешева А.К., Пасов В.В., Терехов О.В. и соавт. Оценка эффективности лечения и переносимости гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) «Колетекс-гель-ДНК» и с деринатом и лидокаином «Колетекс-гель-ДНК-Л». — Обнинск, 2007, С. 31–37.
62. Данилова М.А. Разработка технологии получения лечебных текстильных и гидрогелевых материалов для лучевой терапии онкологических заболеваний. — М.: дисс. канд. техн. наук, 2008, 202 с.
63. Корытова Л.И., Олтаржевская Н.Д., Сокуренок В.П. и соавт. Эффективность применения наногидрогелевых материалов «Колетекс-гель-ДНК», «Колетекс-гель-ДНК-Л». // Росс. биотерап. журнал, 2009, **8**, № 1, С. 20.
64. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. Под ред. А.В. Бойко, Л.И. Корытовой, Н.Д. Олтаржевской. — М.: МК, 2013, 200 с.

Поступила: 26.03.2015

Принята к публикации: 23.06.2015

**XLIII РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ В.М. КЛЕЧКОВСКОГО.
Сборник материалов под редакцией академика РАН Р.М. Алексахина****V.M. Klechkovskiy XLIII Radiological Readings.
Collection of Materials Edited by Academician R.M. Aleksakhin**

XLIII Радиоэкологические чтения В.М. Клеchkовского прошли в Обнинске во Всероссийском научно-исследовательском институте радиологии и агроэкологии, при поддержке Российской академии наук, Научного совета РАН по радиобиологии, Радиобиологического общества России, Общественного совета госкорпорации «Росатом», Ядерного общества России, Международного союза радиоэкологии.

Тема Чтений: «Актуальные экологические проблемы энергопроизводства на быстрых реакторах и при замкнутом ядерном топливном цикле».

На Чтениях присутствовало в общей сложности около 100 специалистов – сотрудников ВНИИРАЭ и других научных учреждений Обнинска, Москвы, Калуги, Покрова.

В работе XLIII Радиобиологических чтений В.М. Клеchkовского приняли участие дочь Всеволода Манрикиевича – Вера Всеволодовна Клеchkовская, доктор физико-математических наук, и первый директор института ВНИИРАЭ (в прошлом ВНИИСХР) академик РАН Николай Андреевич Корнеев.

Представлены материалы, посвященные актуальным радиоэкологическим проблемам современной ядерной энергетики. Показано, что решающими факторами дальнейшего успешного развития ядерных энерготехнологий, том числе освоения новых ядерных топливных циклов, является экологическая состоятельность и радиационная безопасность этого вида деятельности.

В сборник включены материалы докладов, приведены выступления специалистов, сделанные в ходе обсуждения затронутых проблем. В традиционной рубрике сборника «Памятные страницы» опубликова-



ны воспоминания коллег о совместной работе с профессором Н.Н. Исамовым (25.04.1929–09.10.2014).

Сборник материалов Чтений подготовлен к печати Т.И. Шилович.

Академик РАН Р.М. Алексахин

**А.С. Самойлов¹, Н.К. Шандала¹, С.М. Шинкарев¹, М.П. Семенова¹,
В.В. Романов²**

**4-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЕМИНАР ПО НАУЧНЫМ АСПЕКТАМ
И ЦЕННОСТЯМ, УЧИТЫВАЕМЫМ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ
В ОБЛАСТИ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ**

**A.S. Samoylov¹, N.K. Shandala¹, S.M. Shinkarev¹, M.P. Semenova¹,
V.V. Romanov²**

**The 4th NEA Workshop on Science and Values in Radiological Protection
Decision Making**

С 9 по 11 июня 2015 г. в Москве, в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) проходил 4-й международный семинар по научным аспектам и ценностям, учитываемым при принятии решений в области радиационной защиты. Семинар был организован ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России совместно с Агентством по ядерной энергии Организации экономического сотрудничества и развития (АЯЭ ОЭСР), Федеральным медико-биологическим агентством (ФМБА России) и Государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» (ГК «Росатом»). Цель семинара состояла в том, чтобы улучшить понимание того, как научные аспекты и ценности в трех ключевых областях: (1) «Программы медицинского наблюдения», (2) «Применение эффективной дозы: Неопределенность и вариабельность при радиационном воздействии», и (3) «Безопасность: восприятие и проблемы» могут влиять на эволюцию системы радиационной защиты, и как их следует учитывать в процессе принятия решений в области радиационной защиты.

В течение трех дней было проведено 4 пленарных заседания, на которых были представлены и обсуждались 25 докладов. Общее количество участников семинара (российских и иностранных) превысило 100 человек, в том числе 23 иностранных участника из десяти стран: Австрии, Белоруссии, Германии, Италии, Норвегии, США, Франции, Швеции, Швейцарии и Японии.

С приветственными словами при открытии семинара выступили Н.К. Шандала (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), В.В. Романов (ФМБА России), В. Вайсс (Комитет по радиационной защите и охране здоровья Агентства по ядерной энергии Организации экономического сотрудничества и развития – NEA OECD CRPPH), Е.Н. Глухих (ГК «Росатом»), Ж. Карр (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ).

Затем заместитель директора АЯЭ ОЭСР по безопасности и регулированию К. Шимомура выступил с краткой информацией о проведении предыдущих трех международных семинаров из цикла «Научные аспекты и ценности», которые состоялись в 2008 г. в Финляндии, в 2009 г. во Франции и в 2012 г. в Японии. Эти семинары способствовали интеграции новых научно-технических разработок и социально-политических аспектов в сферу радиационной защиты и были организованы в форме параллельных дискуссий. Докладчик представил также структуру АЯЭ ОЭСР, цели и задачи, которые решает данная международная организация.

С информацией об организации, структуре семинара и повестке дня выступил секретарь 4-го семинара по научным аспектам и ценностям Э. Лазо, сотрудник АЯЭ ОЭСР. Он сообщил, что в отличие от предыдущих трех семинаров, настоящий, 4-й семинар пройдет в форме пленарных сессий, где существенное количество времени будет уделено обсуждениям, а приоритет отдан не «науке», а тем «ценностям», что учитываются при принятии решений в области радиационной защиты.

Необходимо отметить, что рабочими языками семинара были русский и английский. При этом все

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: Shandala-fmbc@bk.ru
² ФМБА России, Москва

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: Shandala-fmbc@bk.ru
² Federal Medical Biological Agency, Moscow

выступления докладчиков, вопросы к ним, а также дискуссии шли с синхронным переводом.

В рамках первого пленарного заседания «Вопросы и исследования в области радиационной защиты в Российской Федерации» на семинаре состоялось семь презентаций. Три доклада представили сотрудники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: заместитель генерального директора по науке и биофизическим технологиям Н.К. Шандала «Радиационная защита и здоровье работников атомной отрасли и населения, проживающего в районе расположения радиационно опасных объектов России», первый заместитель генерального директора А.Ю. Бушманов «Эпидемиологические исследования: эпидемиологический регистр острых радиационных поражений граждан бывшего СССР и России» и заведующий отделом А.П. Бирюков «Эпидемиологические исследования профессиональных заболеваний (на основе регистра работников атомной отрасли России)».

По тематике первого пленарного заседания с сообщениями также выступили: (1) директор Южно-уральского института биофизики ФМБА России С.А. Романов «Эпидемиологические исследования отдаленных последствий среди персонала ПО «Маяк», (2) директор Сибирского биофизического научного центра ФМБА России Р.М. Тахауов «Региональный медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината: структура, характеристика данных, история, проблемы», (3) начальник отдела филиала ОАО «Концерн Росэнергоатом» Б.Н. Шевченко «Обеспечение безопасности при выводе из эксплуатации АЭС» и (4) директор программ сотрудничества в области регулирования из Государственного управления Норвегии по ядерной и радиационной безопасности М.К. Сневе «Надзор и оценка радиационной обстановки при проведении экологической реабилитации бывших военно-технических баз подводных лодок в северо-западном регионе России: Сотрудничество ФМБА России и Государственного управления Норвегии по ядерной и радиационной безопасности».

Отдельно попросил слово академик РАН Л.А. Ильин. Он напомнил участникам семинара, что в апреле текущего года ушла из жизни профессор, член-корреспондент РАН А.К. Гуськова. Л.А. Ильин кратко охарактеризовал жизненный путь этого выдающегося ученого и попросил почтить ее память минутой молчания, что и было сделано всеми присутствующими.

В рамках второго пленарного заседания «Программы медицинского наблюдения» на семинаре было представлено также семь докладов. С тремя докладами выступили российские участники: (1) представитель Сибирского химического комбината профессор И.Р. Семин «Психофизиологическая сто-

имость и психологические аспекты программ медицинского наблюдения за персоналом», (2) заведующая лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины Л.Ю. Крестинина «Эпидемиологические исследования отдаленных последствий среди населения, облученного на Южном Урале» и (3) заведующий лабораторией Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба М.А. Максютков «Национальный радиационно-эпидемиологический регистр – государственная система мониторинга состояния здоровья облученного населения России и прогнозирования медицинских радиологических последствий радиационных аварий». Еще четыре доклада были представлены иностранными гостями: (1) представитель Международной организации труда Ш. Ниу «Медицинское наблюдение за персоналом, профессионально подверженным воздействию радиации: руководящие этические и технические принципы», (2) представитель французской государственной компании «Электрисите де Франс» Б. ле-Гуен «Практическое применение программ медицинского наблюдения за персоналом во Франции», (3) представитель Международного агентства по изучению рака Е.В. Остроумова «Послеаварийное медицинское обследование населения, подвергшегося облучению: общий обзор» и (4) заместитель директора Белорусского республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека Э. Надиров «Национальный радиационно-эпидемиологический регистр населения и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь».

В рамках третьего пленарного заседания «Применение эффективной дозы: неопределенность и вариабельность при радиационном воздействии» на семинаре состоялось 5 презентаций. С докладами выступили: (1) член Международной комиссии по радиологической защите Х. Менцель «Применение эффективной дозы: общий обзор», (2) представитель АЯЭ ОЭСР Э. Лазо «Индивидуальные аспекты поглощенных доз», (3) профессор Токийского университета Р. Хайано «Опасения людей, проживающих на загрязненных территориях», (4) представитель Министерства энергетики США Б. Фантос «Основные аспекты российской Программы исследований в области охраны здоровья и обновленные результаты исследований» и (5) представитель Комитета по радиационной защите и охране здоровья АЯЭ ОЭСР В. Вайсс «Как индивидуализировать риск? Потребность в передовых исследованиях, разработках и коммуникативных концепциях».

В рамках последнего, четвертого, пленарного заседания «Безопасность: восприятие и проблемы» на семинаре было сделано 6 докладов. Два доклада пред-

ставили российские специалисты: (1) заместитель руководителя ФМБА России В.В. Романов «Принятые и рациональные решения в области радиационной защиты в атомной отрасли: подход регулирующего органа» и (2) начальник отдела ОАО «Концерн Росэнергоатом» И.В. Долженков «Принятые и рациональные решения в области радиационной защиты в атомной отрасли: подход российского оператора АЭС».

На четвертом пленарном заседании с докладами выступили также четыре иностранных участника: (1) представитель Управления по радиационной безопасности Швеции И. Лунд «Безопасность: восприятие и проблемы. Общий обзор вопросов регулирования», (2) представитель Международного агентства по атомной энергии Т. Боал «Оптимизация как ключевой компонент системы радиационной защиты», (3) представитель американской компании «Экселон Ньюклар» В. Харрис «Решения в атомной отрасли: подход, принятый в США для определения «оптимальности» радиационной защиты» и (4) начальник отдела Министерства энергетики США П. Уортингтон: «Министерство энергетики США: Программа исследований в области профессионального здравоохранения».

После завершения четырех пленарных заседаний участники семинара подвели итоги прошедших вы-

ступлений и развернули дискуссию по трем основным тематическим областям: (1) «Программы медицинского наблюдения», (2) «Применение эффективной дозы: Неопределенность и вариабельность при радиационном воздействии», и (3) «Безопасность: восприятие и проблемы». По итогам общего обсуждения все участники высказали единодушное мнение, что 4-й международный семинар по научным аспектам и ценностям был хорошо организован и успешно проведен в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Была высказана признательность организационному комитету этого семинара за отличную работу.

Успешное проведение 4-го международного семинара по научным аспектам и ценностям содействовало укреплению авторитета ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и в целом ФМБА России в научном мире. Информация, полученная на пленарных заседаниях 4-го международного семинара по научным аспектам и ценностям, будет использована российскими участниками при подготовке научно-методических документов в рамках заданий ФМБА России.

Необходимо отметить, что проведение семинара вызвало живой интерес как у иностранных гостей, так и у представителей многих российских организаций, активно посещавших заседания семинара в течение трех дней. Общий снимок участников семинара представлен на рис. 1.



Участники 4-го международного семинара по научным аспектам и ценностям, учитываемым при принятии решений в области радиационной защиты, проведенном в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

И.П. Коренков

**3-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РАДИАЦИИ
И МЕТОДАМ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ ЗНАНИЙ**

I.P. Korenkov

**Third International Conference on Radiation and Applications
in Various Fields of Research (RAD 2015)**

С 8 по 12 июня в г. Будва (Черногория) состоялась 3-я Международная конференция, организованная Ассоциацией ПАВ совместно с Факультетом электронной инженерии Университета Ниш (Сербия). Конференция была посвящена обсуждению результатов научных исследований и достижений в области биологии, химии, физики, медицины, экологии, охраны окружающей среды и областях знаний на стыке наук, связанных с ионизирующим и неионизирующим излучением и его применением в различных сферах использования.

Программа конференции включала в себя пленарные доклады приглашенных специалистов, около 170 устных и 250 стендовых презентаций в рамках 10 секций, посвященных радиохимии, радиоэкологии, биомедицине, радиационной защите, фармакологическим аспектам радиации и др. В конференции приняли участие ученые и специалисты из 50 стран мира и ведущих научных организаций по разным направлениям, в том числе были представители Объединенного исследовательского центра по трансурановым элементам (Италия), Федерального управления по радиационной защите (Германия), Национального центра ядерных исследований (Польша) Национального института по радиационной защите (Чехия) и многие другие. Большой интерес вызвали доклады российских специалистов из Института промышленной экологии УрО РАН (Екатеринбург), Института

геологии и минералогии Сибирского отделения РАН (Новосибирск), Российского института радиологии и агроэкологии (Обнинск), Медицинского радиологического научного центра (Обнинск).

Сотрудники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна приняли активное участие в секционной работе конференции, активно участвовали в дискуссиях и обсуждениях. Интересно была организована презентация стендовых докладов. Территория, на которую перемещались все дискуссии с секций, превратилась в площадку для обсуждения всех интересных вопросов и завязывания связей и контактов. Они же активно участвовали в работе круглых столов по направлениям: радон и торон, фоновые показатели естественной радиоактивности на территориях стран ЕС, радиоэкологические аспекты контроля остаточной активности на территории в районах расположения АЭС и ЯРОО. Достигнута договоренность с коллегами из итальянского Объединенного исследовательского центра о возможности сотрудничества. Собран важный научно-практический материал по радиоэкологии, вопросам влияния малых доз на организм человека, методам радиохимического анализа, проблемам радона и торона и другие. Более подробно материал конференции будет освещен статье, публикация которой планируется в ближайшем номере журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».



**И.П. Асланиди¹, Д.М. Пурсанова¹, О.В. Мухортова¹, А.В. Сильченков¹,
Д.А. Рошин², А.В. Корякин²**

**ПЭТ/КТ С ¹¹C-ХОЛИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТАХРОННОГО РАКА ПОЧКИ**

**I.P. Aslanidis¹, D.M. Pursanova¹, O.V. Mukhortova¹, A.V. Silchenkov¹,
D.A. Roshin², A.V. Koryakin²**

**¹¹C-Choline PET/CT in the Detection of Prostate Cancer Recurrence
and Metachronous Renal Carcinoma**

Ключевые слова: рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин, рак почки

Key words: prostate cancer recurrence, PET/CT, ¹¹C-choline, PSA, renal carcinoma

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет и в настоящее время представляет серьезную медицинскую проблему для мужского населения. Ежегодно РПЖ диагностируется более чем у миллиона мужчин во всем мире, причем, около двух третей случаев (70%) приходится на развитые страны [1].

В связи с особенностями клинического течения РПЖ (преобладание латентной формы), а также улучшением результатов лечения заболевания, увеличивается продолжительность жизни больных и, следовательно, повышается вероятность возникновения новой опухоли [2].

Случаи независимого возникновения и развития у одного больного двух или более клонально разнородных опухолей относят к первично-множественным злокачественным новообразованиям (ПМЗН) [3]. В зависимости от сроков выявления новых злокачественных новообразований выделяют синхронные и метакронные опухоли. Синхронными считают две и более злокачественные опухоли у одного пациента, выявляемые одновременно или в срок до 6 мес, метакронными — опухоли, выявляемые через промежуток времени, превышающие 6 мес [4].

Число больных ПМЗН повсеместно увеличивается [6, 7]. За последние годы показатель роста первично-множественных злокачественных новообразований увеличился почти в 10 раз [2], а их частота достигает 13–15 % всех случаев онкологических заболеваний [4]. Частота ПМЗН урологических локализаций колеблется от 3,7 до 16,8 % [5].

В онкоурологии сообщается о сочетании рака предстательной железы и мочевого пузыря и/или светлоклеточного рака почки [8–10].

Для диагностики рецидива РПЖ в настоящее время применяются следующие методы диагностической визуализации [11]: трансректальное ультразвуковое исследование с проведением последующей биопсии, остеосцинтиграфия, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

Одним из новейших методов диагностики рецидива РПЖ является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяющая одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях. Важным преимуществом ПЭТ/КТ является одномоментное обследование всего тела, что позволяет диагностировать не только локорегиональные рецидивы, но и отдаленные метастазы, их сочетания, а также оценивать состояние других органов и систем.

У больных РПЖ при выполнении ПЭТ/КТ в качестве радиофармпрепарата используется холин, меченый углеродом-11 (¹¹C-холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран [12]. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках рака простаты приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток. Однако препарат не является специфичным для РПЖ и также накапливается в клетках других злокачественных опухолей: глиом, менингиом, лимфом, рака легкого и почки.

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, Москва

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Moscow, Russia

Рис. 1.
 Патологические очаги гиперметаболической активности высокой интенсивности в левых подвздошных лимфоузлах (SUV_{max} до 14,9):
 (а) левый наружный подвздошный лимфоузел размерами 23×15 мм;
 (б) левый внутренний подвздошный лимфоузел размерами 26×18 мм

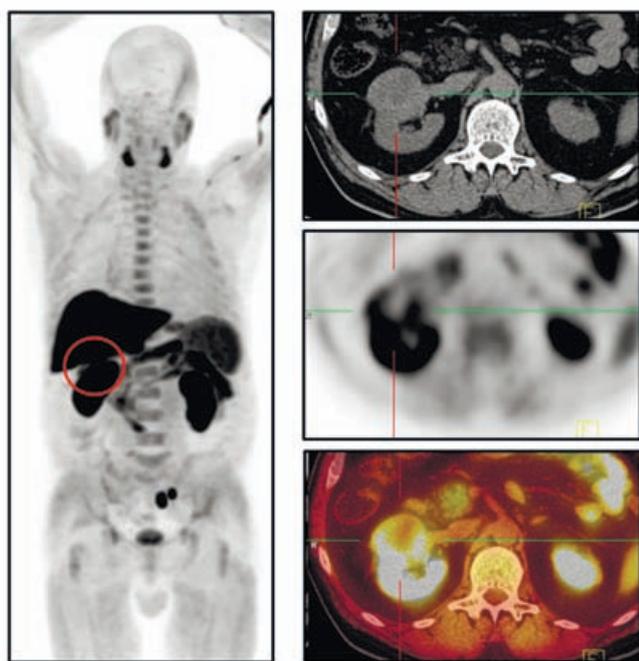
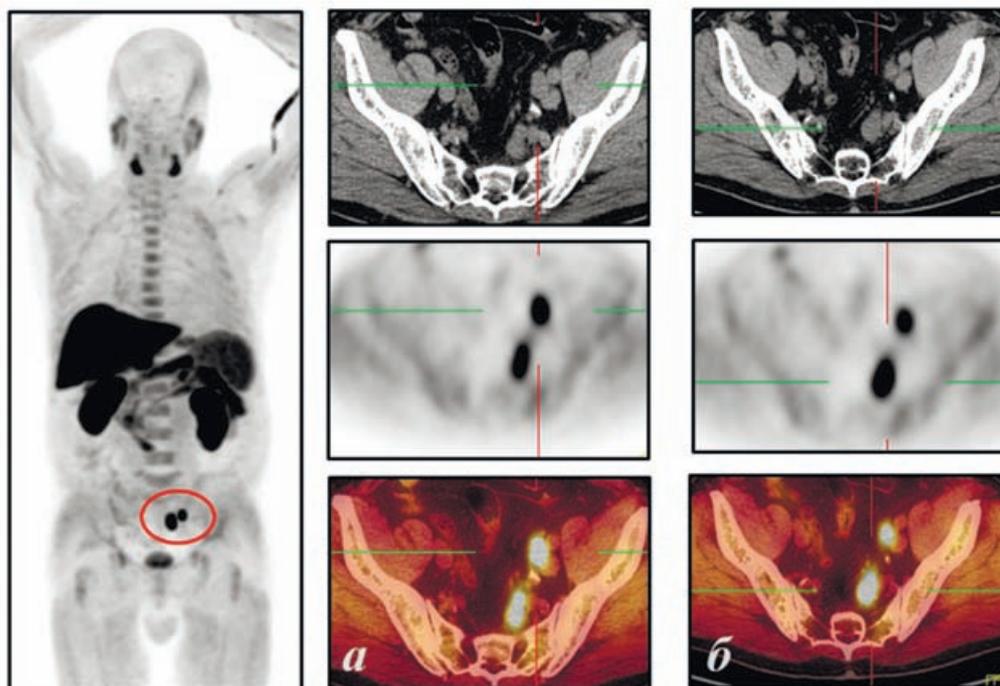


Рис. 2. Патологическое накопление ^{11}C -холина в периферических отделах образования центрального и верхнего сегментов правой почки размерами 24×43×45 мм ($SUV_{max} = 7,2$)

Представляем клинический случай диагностики рецидива РПЖ и выявления метасторонного рака почки при выполнении ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Описание случая

Пациент 72 лет с диагнозом аденокарцинома предстательной железы $T_2N_0M_0$ обследовался по поводу повышения уровня простатического специфического

антгена (ПСА) до 3,75 нг/мл через 3 года после брахитерапии.

В процессе диагностического поиска в ноябре и декабре 2013 г. пациенту были выполнены исследования: скинтиграфия костей скелета и МРТ органов малого таза. При остеоскитиграфии деструктивных изменений в скелете выявлено не было. По данным МРТ определялись регионарные лимфатические узлы: увеличенные левые подвздошные – наружный размером 18×24 мм и двойной спаянный внутренний размером 17×39 мм, а также единичный неувеличенный правый подвздошный узел размером 9 мм.

Через два дня после проведения МРТ пациенту выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, результаты которой совпали с данными МРТ и выявили наличие активной специфической ткани в левых подвздошных лимфатических узлах: патологические очаги гиперметаболической активности высокой интенсивности (SUV_{max} до 14,9) определялись в двух левых подвздошных лимфоузлах (рис. 1), тогда как в единичном правом подвздошном лимфоузле признаков патологического гиперметаболизма не отмечалось. Кроме того, по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином было исключено наличие рецидивного процесса в предстательной железе, а также отдаленных метастазов, в том числе в скелете. Однако при данном исследовании было выявлено экстраренально выбухающее образование центрального и верхнего сегментов правой почки размерами 24×43×45 мм, неправильной формы с неровными контурами неоднородной структуры, в периферических отделах которого определялось накопление ^{11}C -холина (рис. 2), что свидетельствовало о злокачественной природе данного образования.

В феврале 2014 г. больному выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической нефрэктомии справа с парааортальной и тазовой лимфадиссекцией с обеих сторон. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирован низкодифференцированный (G3) почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант с саркоматоидным компонентом, без инвазии за пределы капсулы почки, в почечный синус и чашечно-лоханочную систему. В двух из четырех исследованных левых подвздошных лимфатических узлов имеются метастазы ацинарной аденокарциномы. В правом подвздошном лимфоузле отмечается замещение жировой ткани, метастазов нет. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной находится под наблюдением у онколога по настоящее время.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Хорошо известно, что при диагностическом поиске рецидивного процесса у онкологических больных традиционно используемые методы визуализации (КТ, МРТ) выполняются по стандартным протоколам, т.е. включают в себя обследование строго определенных анатомических областей. В связи с этим, очаги распространения опухоли, расположенные вне зоны обследования остаются нераспознанными. В представленном случае пациенту была выполнена МРТ только органов малого таза, что не позволило выявить образование правой почки. В отличие от других методов, стандартный протокол ПЭТ/КТ выполняется в режиме исследования всего тела, подразумевающим сканирование от уровня глазниц до верхней трети бедра. Такой объем обследования является несомненным преимуществом метода, т.к. позволяет не только точно оценить распространенность рецидивного процесса, но и диагностировать ПМЗН (синхронные или метакронные), частота которых, как указывалось выше, растет [2, 4–6].

Выявленная высокая метаболическая активность рецидивного процесса в левых подвздошных лимфоузлах у данного больного позволила с высокой точностью исключить наличие метастазов РПЖ другой локализации.

Представленный случай интересен также тем, что демонстрирует различный уровень метаболизма ^{11}C -холина в опухолях различной локализации. В подвздошных лимфоузлах сравнительно небольших размеров отмечалась высокая интенсивность накопления препарата, тогда как в значительно большем по размерам образовании почки метаболическая активность опухоли была вдвое ниже. Это позволило предположить различный генез выявленных изменений, что в дальнейшем было подтверждено данными гистологического исследования.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином больному РПЖ после первичного радикального лечения позволило диагностировать наличие локорегионального рецидива РПЖ, исключить наличие отдаленных метастазов РПЖ, а также обнаружить метакронный рак почки, что имело принципиальное значение для выбора плана лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. PPGLOBOCAN 2012 (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Section of Cancer Surveillance, <http://globocan.iarc.fr/> (доступ от 21/03/2015)
2. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. Развитие учения о первичной множественности злокачественных опухолей. // В кн: «Первично-множественные злокачественные опухоли». Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М., 2000, С. 7–29.
3. Moertel C.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Multiple primary malignant neoplasms. // *Cancer*, 1977, **14**, P. 221–248.
4. Трапезников Н.Н. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н. Трапезникова и И.В. Поддубной. – 1996, С. 150–152.
5. Soerjomataram I., Coebergh J.W. Epidemiology of multiple primary cancers. // *Methods Mol. Biol.* 2009, **471**, P. 85–105.
6. Mydlo J.H., Agins J.A., Donohoe J., Grob B.M. A review of urologic cancer patients with multiple primary malignancies. // *World J. Urol.*, 2001, **19**, P. 240–243.
7. Yhim H.Y., Kim H.S., Lee N.R. et al. Quadruple primary malignancies of liver, bladder, lung and stomach in one patient. // *Tumori*, 2010, **96**, P. 787–791.
8. Mydlo J.H., Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature. // *Urology*, 200, **58**, P. 864–869.
9. Koutsopoulos A.V., Dambaki K.I., Datsersis G. et al. A novel combination of multiple primary carcinomas: urinary bladder transitional cell carcinoma, prostate adenocarcinoma and small cell lung carcinoma—report of a case and review of the literature. // *World J. Surg. Oncol.*, 2005, **3**, P. 51.
10. Arikian-Sengul C., Pehlivan Y., Sevinc A. et al. A case of metachronous triple primary urogenital cancer: urinary bladder, prostate, and renal cancer. // *Onkologie*, 2009, **32**, P. 122–124.
11. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. // In: *Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment*. // NICE clinical Guidelines, Cardiff, 2008, No. 58, Chap. 5, P. 42–48.
12. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. // *J. Nucl. Med*, 1998, **39**, No. 6, P. 990–995.

Поступила: 12.05.2015

Принята к публикации: 16.07.2015

К 90-ЛЕТИЮ Ю.Г. ГРИГОРЬЕВА



14 августа 2015 г. исполнилось 90 лет со дня рождения и 74 года научной и трудовой деятельности ведущего научного сотрудника ФМБЦ им А.И. Бурназяна, профессора, доктора медицинских наук Юрия Григорьевича Григорьева.

Ю.Г. Григорьев является крупным ученым в области радиобиологии ионизирующих и неионизирующих излучений, космической радиобиологии, радиационной гигиены и экстремальной физиологии.

Юрия Григорьевича отличает активная жизненная позиция. В 17 лет в 1942 г. он добровольно вступает в ряды защитников Родины — становится курсантом Киевского военно-медицинского училища и после его окончания в 1943 г. находится на фронте до конца 1944 г. Участвует в освобождении от фашистских оккупантов г. Минска и всей Белоруссии. Затем по конкурсу зачисляется слушателем в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова.

По окончании академии в 1949 г. Ю.Г. Григорьев был направлен в Институт биофизики АМН СССР и активно включился в биологические исследования, связанные с реализацией Государственной программы по созданию атомного оружия.

Путь Ю.Г. Григорьева в науке неразрывно связан с развитием медицинской радиологии и радиобиологии в СССР. Его участие в работах под руководством профессора М.П. Домшлага по клиническому использованию радиоактивного фосфора-32 и кобальта-60 являются пионерскими. Его перу принадлежит первая в СССР и за рубежом монография о реакциях нервной системы человека на ионизирующее облучение (1958 г). Особенности развития физиологических реакций организма при воздействии ионизирующего излучения в малых дозах, данные о характере развития патологического процесса при молниеносной форме лучевой болезни и о характере развития реакции организма «под лучом» были представлены Ю.Г. Григорьевым в 1963 г. в монографии «Лучевые поражения и компенсация нарушенных функций».

В 1953–1954 гг. Ю.Г. Григорьев работал в Центральном физико-техническом институте Минобороны

СССР, участвуя в решении военно-прикладных задач по той же проблеме.

Он был инициатором и организатором ряда ширококомасштабных, уникальных по замыслу экспериментов и научно-практических работ. Полученные им результаты использованы в системе здравоохранения Министерства обороны, при планировании и осуществлении пилотируемых космических полетов, а также при ликвидации аварии на ЧАЭС.

В 1964 г. Юрий Григорьевич принял участие в организации Института медико-биологических проблем МЗ СССР и возглавил исследования по космической радиобиологии и по разработке нормативов облучения для космонавтов, создал Государственную службу радиационной безопасности пилотируемых космических полетов.

Под руководством проф. Ю.Г. Григорьева и при его участии был проведен многолетний уникальный эксперимент по оценке радиационной опасности для космического экипажа при полете к Марсу. Проведено широкое комплексное обследование собак с изучением практически всех систем организма до, во время 3–6-летнего облучения и в течение последующих 10 лет после хронического воздействия ионизирующей радиации. Итоги этого эксперимента оказались уникальными и очень значимыми не только для общей и космической радиобиологии, но, например, и при оценке радиационной опасности для населения последствий аварии на ЧАЭС. Монография «Соматические эффекты хронического гамма-облучения» (1986 г.), в которой обобщены эти результаты, уже давно стала бестселлером.

Эксперименты по оценке биологического действия тяжелых ионов были проведены под руководством Юрия Григорьевича на искусственных спутниках Земли. В ОИЯИ (Дубна) в результате многолетних опытов на ускорителях был получен большой массив данных о биологическом действии протонов и многозарядных ионов. Все эти материалы были опубликованы в нескольких монографиях и сборниках.

До сих пор в единственном эксперименте на искусственном спутнике Земли «Космос-690» с живот-

ными и гамма-облучателем на борту под руководством Ю.Г. Григорьева были получены данные, позволившие определить коэффициент модификации радиочувствительности в условиях невесомости. Эти данные подробно отражены в монографии Ю.Г. Григорьева «Космическая радиобиология» (1982 г.).

В хроническом эксперименте на искусственных спутниках Земли принимали участие большие коллективы научных учреждений страны, а также специалисты НРБ, ВНР, ПНР, Франции и др. стран. Общую координацию работ осуществлял проф. Ю.Г. Григорьев.

Ю.Г. Григорьев является соавтором крупной фундаментальной международной монографии — советско-американского многотомного труда по космической биологии и медицине. Под руководством Ю.Г. Григорьева разрабатывались концепции оценок риска и нормирования радиационной безопасности космонавтов при кратковременных и длительных полетах как на орбитальных станциях, так и на межпланетных космических кораблях. Эти материалы были обобщены в монографиях: А.В. Шафиркин, Ю.Г. Григорьев «Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование», 2009 г. и Ю.Г. Григорьев, И.Б. Ушаков, Е.А. Красавин, Б.И. Давыдов, А.В. Шафиркин «Космическая радиобиология за 55 лет», 2013 г.

В 1977 г. Ю.Г. Григорьев вернулся в Институт биофизики МЗ СССР и возглавил широкий комплекс исследований по биологическому действию неионизирующих излучений. Здесь им был сформирован большой научный коллектив и реализована современная экспериментальная база для проведения исследований по биологическому действию и нормированию электромагнитных полей и инфразвука. Был получен большой массив данных, позволивший оценить характер реакции организма на действие электромагнитных полей радиочастотного диапазона нетепловых уровней, роль модуляции в развитии биоэффекта, определить критические системы организма при воздействии этих видов излучения. Юрий Григорьевич принял участие в разработке первых государственных нормативов электромагнитных полей радиочастот в СССР. Ю.Г. Григорьев являлся на протяжении около 20 лет председателем Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений.

В настоящее время особое значение приобрели работы по оценке опасности для населения электромагнитных полей мобильной связи, руководителем и координатором которых Юрий Григорьевич является. Он на протяжении более 25 лет аргументировано выступает с предупреждением о возможности развития отдаленных последствий облучения у пользователей сотовыми телефонами, особенно у детей и подростков. Как в нашей стране, так и за рубежом он признан ведущим специалистом по проблеме оценки опасности и нормированию электромагнитных полей. Им в соавторстве было издано две монографии по данной проблеме: Ю.Г. Григорьев, О.А. Григорьев «Сотовая связь

и здоровье», 2013 г. и Ю.Г. Григорьев, Н.И. Хорсева «Мобильная связь и здоровье детей», 2014 г.

В апреле–мае 1986 г. Юрий Григорьевич принимал активное участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, будучи ответственным за госпитализацию больных острой лучевой болезнью и членом Правительственной комиссии в Чернобыле.

Ю.Г. Григорьев является членом бюро Научного совета по проблемам радиобиологии РАН, членом Российской научной комиссии по защите от ионизирующей радиации, постоянным членом Консультативного комитета ВОЗ по международной программе «Электромагнитные поля и здоровье человека», Международной комиссии по электромагнитной безопасности (ICEMS), членом редколлегий журнала «Радиационная биология. Радиоэкология». Он активно работал в Большой медицинской энциклопедии (БМЭ).

Ю.Г. Григорьев неоднократно выступал с докладами за рубежом на международных научных форумах, участвовал в международных переговорах и разработке международных программ в Австрии, США, Германии, Франции, Греции, Италии, Испании, Китае, Голландии, Южной Корее, Японии, Швейцарии, Швеции, Норвегии, Финляндии, Канаде, Бельгии, Болгарии, Словении, Венгрии, Чехии, Турции и др.

Юрий Григорьевич является автором более 360 научных работ и 18 монографий.

Им создана школа в области радиобиологии ионизирующих и неионизирующих излучений, гигиены и экстремальной физиологии. В лучших традициях отечественной науки под его руководством было подготовлено и успешно защищено более 70 кандидатских и докторских диссертаций.

Ю.Г. Григорьев, как участник Великой Отечественной войны, имеет боевые награды. За научные достижения ему присуждена Государственная премия СССР. Он награжден орденами Ленина, Трудового Красного знамени и орденом «Знак Почета», Грамотой Президиума Верховного совета РСФСР, является Ветераном атомной промышленности.

Многогранная деятельность Ю.Г. Григорьева, в которой воплотился дар исследователя, талант организатора, опыт педагога, реализм практика и оптимизм ученого, его склонность к обобщению, научная интуиция, целеустремленность в сочетании с доброжелательным отношением к своим коллегам — достойный пример для молодого поколения.

С большой теплотой редколлегия журнала, многочисленные ученики, коллеги-радиобиологи и гигиенисты поздравляют Юрия Григорьевича с юбилеем, желают ему хорошего здоровья и дальнейшей успешной научной деятельности.

*Сотрудники Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Редакционная коллегия журнала
«Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В.
Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. —
СПб., 2015, 216 с.

Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V.
Combined Radiation Injuries and Their Components. —
SPb., 2015, 216 pp.

В книге изложены современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и лечении комбинированных радиационных поражений. Приведены основные определения, виды комбинированных радиационных поражений и их классификация. Представлены сведения о механизме развития и клинических проявлениях лучевого компонента, существующих подходах к его биодозиметрии, профилактике и лечению. Описана клиника, диагностика, патогенетически обоснованные средства и методы лечения ожогового компонента. Подробно охарактеризован механический компонент комбинированных радиационных поражений, включая современные представления о патогенезе и возможностях лечения травматического шока, ран мягких тканей, переломов костей, повреждений груди, живота, позвоночника, черепа и головного мозга.

Книга предназначена для специалистов в области радиационной медицины, гематологов, хирургов, травматологов, комбустиологов. Она может быть рекомендована в качестве учебного пособия для студентов, ординаторов, слушателей циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации, а также для аспирантов и преподавателей медицинских вузов.

Авторами книги являются ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского испытательного института военной медицины Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Легеза, ректор Института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Гребенюк, главный врач Клинической больницы № 1 Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор Валерий Владимирович Бояринцев.

Рецензентами книги выступили профессор кафедры медицины катастроф Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Михаил Витальевич Васин, заведующий кафедрой военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, заместитель главного хирурга Минобороны России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Игорь Маркелович Самохвалов, заведующий ожоговым отделением Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, главный комбустиолог МЧС России, доктор медицинских наук, доцент Сергей Георгиевич Шаповалов.

