

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditinskaiia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2016

Том 61

№ 2

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, Н.М. Оганесян, 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 10.03.2016. 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 № 2 – 2016

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Частота генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ) <i>А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов</i>
	20	Моделирование сочетанного радиационного поражения, обусловленного общим гамма-облучением и рентгеновским ожогом кожи, в опытах на крысах <i>А.Н. Гребенюк, Н.И. Заргарова, А.Ю. Кондаков, В.И. Легеза</i>
	25	Радио-термомодифицирующий эффект препаратов платины, гемзара и таксанов для опухолевых клеток <i>in vitro</i> <i>А.А. Вайнсон, В.В. Мещерикова, С.И. Ткачев</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	30	Состояние здоровья населения, проживающего в районе расположения предприятия по обращению с радиоактивными отходами ДВЦ «ДальРАО» <i>А.М. Лягинская, И.М. Петоян, В.А. Осипов, А.П. Ермалицкий, С.М. Киселев, С.В. Ахромеев, О.Е. Ким</i>
	39	Показатели гомеостаза в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на Южном Урале <i>Т.А. Варфоломеева, А.А. Аклеев, А.С. Мандрыкина</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	46	Ультразвуковые изменения костно-хрящевых структур средних и мелких суставов конечностей при основных видах артропатий <i>Н.В. Хабарина, Е.В. Есин</i>
	53	Снижение дозовой нагрузки на пациента при проведении диагностики с помощью цифровых импульсных наносекундных рентгеновских комплексов <i>В.А. Бессонова, П.В. Гаврилов, А.А. Комарский, С.Р. Корженевский, А.С. Чепусов</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	58	Неoadъювантная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки <i>А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.М. Кулушев, А.В. Польшовский, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.А. Козлов</i>
	65	Результаты паллиативной термолучевой терапии метастазов колоректального рака в печень <i>О.К. Курпешев, Н.Ю. Флоровская</i>
ОБЗОР	70	Эволюция подходов МКРЗ к регулированию защиты населения от радона <i>С.М. Киселев</i>
	75	Радионуклиды в углях и продуктах их сжигания <i>Г.П. Сидорова, Д.А. Крылов</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	79	Опыт оказания медицинской помощи при поступлении плутония в организм работника в результате нештатной ситуации на производстве <i>Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, А.В. Ефимов, Е.К. Василенко, Н.В. Сотник, Н.Н. Дудченко, И.А. Вологодская, Е.П. Фомин</i>
ЮБИЛЕЙ	83	К 60-летию Н.А. Костеникова
НОВЫЕ КНИГИ	84	Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е. и соавт. Токсикология и медицинская защита: Учебник. Под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб.: Фолиант. 2016. 672 с.

CONTENTS № 2 – 2016

RADIATION BIOLOGY	5	RET/PTC Gene Rearrangements Frequency in Papillary Thyroid Carcinoma Worldwide Depending on Time After Chernobyl Nuclear Power Plant Accident (Pooled-Analysis) <i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, A.S. Samoilov</i>
	20	Modeling of the Combined Radiation Injury Caused by the Total Whole Body Gamma-Irradiation and Local X-Ray Burn of Skin in Experiments on Rats <i>A.N. Grebenyuk, N.I. Zargarova, A.Y. Kondakov, V.I. Legeza</i>
	25	Radio-thermomodifying Effects of Cisplatin, Gemzar and Paclitaxel on Tumor Cells <i>in vitro</i> <i>A.A. Wainson, V.V. Mescherikova, S.I. Tkachev</i>
RADIATION MEDICINE	30	State of Health of the Population Living in the Vicinity of the Enterprise for Radioactive Waste Management, FEC DalRAO <i>A.M. Lyaginskaya, I.M. Petoyan, [V.A. Osipov], A.P. Ermalitskiy, S.M. Kiselev, S.V. Akhromeev, O.E. Kim</i>
	39	The Characteristics of Homeostasis in Individuals Chronically Exposed to Radiation in the South Urals at Late Time after Exposure <i>T.A. Varfolomeyeva, A.A. Akleyev, A.S. Mandrykina</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	46	Sonographic Syndromes of Osteochondral Changes of Medium and Small Joints of the Extremities with the Main Types of Arthropathy <i>N.V. Khabarina, E.V. Esin</i>
	53	Reduction of Patient Radiation Dose During Diagnostics with the Digital Pulsed Nanosecond X-ray Systems <i>V.A. Bessonova, P.V. Gavrilov, A.A. Komarskiy, S.R. Korzhenevskiy, A.S. Chepusov</i>
RADIATION THERAPY	58	Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Consolidation Chemotherapy in Complex Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer <i>A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeyev, V.M. Kulushev, A.V. Polinovskiy, I.Sh. Tataev, J.M. Madyarov, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.A. Kozlov</i>
REVIEW	65	The Results of Palliative Treatment of Colorectal Cancer Metastases to the Liver by Thermoradiotherapy <i>O.K. Kurpeshev, N.Yu. Florovskaiya</i>
CHRONICLE	70	Evolution of Approaches of ICRP to the Regulations of Protection of the Population from Radon <i>S.M. Kiselev</i>
	75	Radioactive Elements in Coals and their Combustion Products <i>G.P. Sidorova, D.A. Krylov</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	79	Medical Assistance after Plutonium Intake by a Worker due to an Emergency Situation during Production Operations <i>G.V. Zhuntova, T.V. Azizova, A.V. Ephimov, E.K. Vasilenko, N.V. Sotnik, N.N. Dudchenko, I.A. Vologodskaya, E.P. Phomin</i>
JUBILEE	83	On the 60th anniversary of N.A. Kostenikov
NEW BOOKS	84	A.N. Grebenyuk, N.V. Aksenov, A.E. Antushevich et al. Toxicology and Health Protection: Textbook. Ed. A.N. Grebenyuk. – SPb.: Foliant, 2016. 672 p.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов**ЧАСТОТА ГЕННЫХ ПЕРЕСТРОЕК RET/PTC В ПАПИЛЛЯРНЫХ
КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРАНАХ
МИРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ
(POOLED-АНАЛИЗ)****A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, A.S. Samoilov****RET/PTC Gene Rearrangements Frequency in Papillary Thyroid
Carcinoma Worldwide Depending on Time after Chernobyl Nuclear
Power Plant Accident (Pooled-Analysis)**

РЕФЕРАТ

На основе объединенного анализа (pooled-анализа) первичных данных из сформированной базы молекулярно-эпидемиологических источников по частоте генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы, развившихся спонтанно и после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), были продемонстрированы спадающие хронологические тренды для показателей RET/PTC1, RET/PTC3 и RET/PTC суммарно для когорт из Европы, США + Канады и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Указанный тренд для RET/PTC3 и RET/PTC суммарно был аналогичен обнаруженному и для карцином чернобыльской этиологии (Белоруссия, Россия и Украина), хотя для уровня RET/PTC1 в этом случае видимая временная зависимость отсутствовала. Выявленный тренд не мог быть обусловлен ни хронологическими изменениями в степени дифференцировки карцином, ни фактором различного возраста опухоленосителей.

В связи с невозможностью объяснить радиационным фактором аварии на ЧАЭС обнаруженные хронологические изменения частоты RET/PTC в карциномах разных континентов и регионов, сделан вывод о преобладающем вкладе «человеческого фактора», связанного со «сверхоценкой» и «сверхдиагностикой» ранних форм опухолей щитовидной железы в связи с тревогой после чернобыльского инцидента. По-видимому, эти факторы, плюс инструментальное улучшение на тот период, вкуче с «агрессивной хирургией», имели место по всему миру. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота RET/PTC в которых выше, чем в обычных опухолях. С отдалением времени обследования от года аварии на ЧАЭС частоты выявления названных субъективных факторов уменьшались.

Ключевые слова: объединенный (pooled) анализ, генные перестройки RET/PTC, щитовидная железа, папиллярная карцинома, завышенные оценки, время после чернобыльской аварии

ABSTRACT

Results of pooled-analysis of primary data in the database formed from molecular epidemiological sources on RET/PTC gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma developed spontaneously and after Chernobyl nuclear power plant accident showed declined chronological trends for RET/PTC1, RET/PTC3 and RET/PTC after the incident separately for cohorts from Europe, USA + Canada and the Asia-Pacific region have been demonstrated. The above trend for RET/PTC3 and RET/PTC in total was similar to trends observed in carcinomas of Chernobyl etiology (Belarus, Russia and Ukraine), although there was no apparent time dependence for RET/PTC1 level in this case. Observed trends could not be connected to any chronological changes in the degree of carcinoma differentiation or age factor for tumor.

As chronological changes of RET/PTC frequency in carcinomas in different continents and regions can not be explained by the radiation factor of the Chernobyl accident, it was concluded about the predominant contribution of the 'human factor' associated with 'overestimation' and 'overdiagnosis' of early forms of thyroid tumors in connection with increased vigilance after the Chernobyl accident. Apparently, these factors, along with improvement of instrumental methods at that time, coupled with the 'aggressive surgery', took place worldwide resulting in detection of early forms of the occult carcinomas and microcarcinomas. The frequency of RET/PTC in such tumors is higher than in conventional tumors. The frequency of these subjective factors is likely to decrease with time from the date of the Chernobyl accident.

Key words: pooled-analysis, RET/PTC gene rearrangements, papillary thyroid carcinoma, the time after the Chernobyl accident, overestimation

*Памяти профессора**Самуила Петровича Ярмоненко (1920–2011)***Введение**

Ранее, в 1990–1991 гг., диагностирование в Белоруссии первых детских раков щитовидной железы (ЩЖ) после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [1] привело сначала как к утверждениям об инициации эпидемии таких опухолей

после инцидента [1]¹, так и к абсолютизации эффекта скрининга и отрицанию лучевой атрибутивности этих раков ЩЖ вообще (см. в [3]). До этого времени величина латентного периода, показанная в основных исследованиях, имела более высокие значения (в объединенном анализе данных [4] максимум частоты

¹ "...it was postulated that 'these thyroid cancers might represent the beginning of an epidemic'" [2].

злокачественных новообразований ЩЖ составлял 15–19 лет после облучения). Но дальнейшее диагностирование все новых случаев рака ЩЖ у детей, которые являлись резидентами загрязненных территорий (Белоруссия, затем Украина и Россия [2, 3]), устранило сомнение в возможности их радиационной атрибутивности. Этот вывод в целом не подвергается сомнению международными организациями [2, 5–7]. Но остается вопрос о величине этой атрибутивности, поскольку часть раков ЩЖ может быть объяснена не облучением, а иными причинами. Неопределенности при оценке риска радиогенных опухолей [8] конкретно для раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС могут быть обусловлены следующим комплексом факторов.

а) Помимо низкого уровня базальной частоты детских раков ЩЖ в целом [5, 9], в республиках СССР до аварии на ЧАЭС имелись трудности с оценкой соответствующих величин. Неопределенности объяснялись тем, что в графе статистической отчетности рак ЩЖ входил в раздел «прочие солидные опухоли» [5, 10]). Таким образом, частота раков ЩЖ до аварии осталась неизвестной, а использование данных для иных стран было ограничено влиянием этно-фактора, о чем свидетельствуют специальные сравнительные исследования [2, 11, 12].

б) При попытках выявить зависимость «доза–эффект» имелись неопределенности в дозиметрии как внутреннего (за счет изотопов радиойода), так и внешнего облучения для загрязненных регионов [2, 5, 10, 13–15]. В этом плане был возможен также эффект «субъективного уклона запоминания» (recall bias) при опросах о частоте употребления после аварии молока, загрязненного радиойодом, местных продуктов и т.п. [5].

в) Применение новых методов диагностики рака ЩЖ совпало с периодом после аварии на ЧАЭС. С помощью УЗИ и тонкоигольной биопсии стало возможным обнаружение опухолей малого размера, т.е. микрокарцином и оккультных карцином, которые ранее не могли быть детектированы [2, 3, 5, 16–18]. В результате регистрировались более ранние формы рака ЩЖ, чем до инцидента [2, 3, 6]. Эта закономерность касается не только аварии на ЧАЭС. К примеру, увеличивающаяся в последние десятилетия частота рака ЩЖ в Швейцарии [19] и других странах [4, 20] также связывают с указанным фактором. Для наиболее загрязненных регионов Белоруссии и Украины внедрение новых методов диагностики привело к увеличению регистрации частоты рака ЩЖ в 1988–1999 гг. с фактором 3, а для остальных регионов Украины с фактором 2 [5, 16, 21].

г) Показаны также неопределенности в точной диагностике рака ЩЖ. С 1974 по 1988 гг. ВОЗ изменила гистологические критерии рака ЩЖ, в результате чего опухоли, относимые ранее к фолликулярным, стали диагностироваться как папиллярные (в качестве обзора см. [19]). Можно отметить также упомянутый в

[18] со ссылкой на ведущего детского онколога России факт недостатка в то время квалифицированных онкологов педиатрического профиля. Как отмечается в [3], «практически все узловые новообразования ЩЖ у детей независимо от их размеров рассматривались в то время как потенциально злокачественные новообразования» (систематическая ошибка обращаемости (или установления) — *ascertainment bias* [16]).

д) Была возможна также и систематическая ошибка исследования (*investigation bias*) в связи с более частым и углубленным обследованием индивидуумов из загрязненных регионов и/или с подозрениями на радиационное воздействие [16]. Такой уклон имел место как для резидентов территорий, пострадавших после аварии на ЧАЭС [5, 18, 22, 23], так и для ликвидаторов [2, 5, 22]. Равным образом, при обследовании лиц из пострадавших регионов на нетиреоидные причины, медицинские работники могли параллельно по своей инициативе обследовать этим лицам и ЩЖ (систематическая диагностическая ошибка подозрения — *diagnostic suspicion bias*) [5].

е) Широко известен эффект скрининга, который особо отчетливо выявляется для рака ЩЖ. Так, в [4, 24] этим фактором объяснили семикратное увеличение частоты рака ЩЖ для облученной когорты из США. Известны и другие подобные примеры [25]. Скрининг выявляет бессимптомные новообразования и, как следствие, резкое увеличение статистики рака ЩЖ приводит как бы к сокращению латентного периода. Косвенно об этом свидетельствует низкая смертность оперированных пациентов (0,3–0,6 %) [2]. С другой стороны, в [22, 26] было продемонстрировано, что эффект скрининга проявляется только при относительно краткосрочных исследованиях частоты рака ЩЖ (3–5 лет; фактор 1,4–1,9), в то время как при долгосрочном наблюдении этот феномен сходит на нет. В зависимости от возможной модели сценария воздействия, в [27] величина эффекта скрининга для пострадавших после аварии на ЧАЭС территорий Украины оценена в 1,0 и 2,5. Согласно НКДАР [2], сами по себе международные скрининговые программы на загрязненных после аварии на ЧАЭС территориях не внесли значительного вклада в увеличение частоты рака ЩЖ, но сопутствующие им факторы (более совершенная диагностика и различные субъективные уклоны) могли оказать влияние.

ж) Как результат действия перечисленных факторов могла иметь место результирующая завышенная оценка (*overestimation*) эффекта за счет «сверхдиагностики» (*overdiagnosis*). Данный феномен был характерен не только для опухолей чернобыльской этиологии [18, 23], но и, например, для перманентного роста частоты рака ЩЖ в США, не сопровождающегося, притом, увеличением смертности [28]. Суть феномена заключается в выявлении все большего числа субклинических форм оккультных карцином [28].

з) Сверхоценка могла приводить к «агрессивной хирургии» 1990-х гг., в результате которой почти все узловые новообразования в ЩЖ у детей из пострадавших регионов рассматривались как потенциально злокачественные и удалялись [3, 18]. Как отмечается в [3], «не случайно появилось тогда выражение «агрессивность хирургов». Агрессивность хирургов также способствовала якобы сокращению минимального срока латентного периода».

и) Для ситуации конкретно с территориями бывшего СССР нельзя забывать также и о факторе йододефицита, который мог приводить к увеличению риска рака ЩЖ за счет относительно более высокой дозы на этот орган [2, 5, 6, 29, 30]. Известны факты йододефицита и зубной эндемии для пострадавших регионов Белоруссии [31], Украины [32] и России [33].

Поиск новых фактов, даже косвенного характера, которые могут пролить свет на степень радиационной атрибутивности детских раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС, продолжает оставаться актуальным в настоящее время также потому, что дозы индукции для этих новообразований являются, вероятно, наименьшими среди прочих солидных опухолей [2, 4, 35–38]. Целью представленного исследования является поиск таких фактов в области молекулярной эпидемиологии рака ЩЖ после инцидента на ЧАЭС. Наш анализ посвящен оценке частоты генных перестроек *RET/PTC*² в папиллярных карциномах ЩЖ спонтанной и радиогенной этиологии для контингентов различных континентов мира в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС.

Отдельные исследования сходного плана, в которых был выявлен тренд снижения частоты *RET/PTC* при увеличении времени после аварии на ЧАЭС, были проведены ранее другими авторами [45–47] (известны также соответствующие попытки анализа опубликованных данных [48–51]). Но эти исследования носили локальный характер, а в некоторых случаях сомнительна трактовка результатов [45, 46]³. В то же время, и для пострадавших от атомных бомбардировок было

показано уменьшение частоты *RET/PTC* в карциномах в зависимости от времени после облучения [52, 53].

Аналогичные тренды для частоты *RET/PTC* в опухолях ЩЖ за последние десятилетия были продемонстрированы для Италии [54, 55] и США [56], т.е. для стран, в слабой степени затронутых чернобыльскими выбросами [57]. Хотя в первом источнике авторы связали феномен именно с аварией на ЧАЭС [54], а во втором источнике эффект был объяснен уменьшением в США уровня доз медицинского облучения от десятилетия к десятилетию [56]⁴, эти объяснения не могут считаться удовлетворительными (см. также ниже).

В результате, причины падения в период после аварии на ЧАЭС частоты *RET/PTC* (с параллельным увеличением частоты мутации гена *BRAF* [43, 54–56]) в папиллярных карциномах ЩЖ остаются не ясными, и, главное, непонятно, насколько связан этот тренд с объективными, а не с субъективными факторами. Известно, что в оккультных карциномах и в микрокарциномах частота *RET/PTC* выше, чем в зрелых опухолях [59–62], в связи с чем можно упомянуть рассмотренную выше возможность «агрессивной хирургии», приводившей к удалению более ранних форм карцином [3, 18]. Поскольку такое явление в первую очередь должно было происходить в наиболее загрязненных после чернобыльской аварии регионах, то представлялось целесообразным провести сравнение хронологической динамики изменений частоты *RET/PTC* в карциномах для различных регионов мира, в разной степени пострадавших в результате инцидента.

Материалы и методы

«База данных» по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* и исследуемые показатели

Характеристика сформированной базы источников (базы данных) по молекулярной эпидемиологии *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных карциномах ЩЖ опубликована нами в [63]. На конец 2014 г. база содержала, по-видимому, порядка 100 % всех возможных публикаций по теме (197 работ⁵), будучи на более чем 90 % представлена оригиналами статей. Сбор материала охватил период более года.

Для pooled-анализа⁶ ранее [63] и здесь включались исследования только папиллярных карцином ЩЖ, т.е.

⁴ Это предположение является спорным, поскольку известен факт неуклонного повышения интенсивности медицинского облучения во всех развитых странах [58] (в том числе накопленных ежегодных доз: рисунки VIII, IX, табл. 7 и т.д. в [58]).

⁵ К середине 2015 г. прибавились только единичные соответствующие источники.

⁶ Применительно к pooled analysis (подробнее см. ниже) русскоязычный термин отсутствует; переводить это понятие как «объединенный анализ» не кажется правильным в силу отсутствия специфичности термина (см. в [63]). Поэтому нами как ранее [63], так и здесь используется конструкция «pooled-анализ».

² Генные перестройки *RET/PTC* формируются в результате образования, вследствие хромосомных инверсий и транслокаций, химерных конструкций между тирозинкиназным доменом гена *RET* и участками различных генов-доноров. В результате возникают структурно измененные формы протоонкогена *RET*, экспрессия которых приводит к гиперпродукции *RET/PTC*-онкобелков, обладающих постоянной тирозин-фосфорилирующей активностью. Последнее, как полагают, играет роль в формировании папиллярной карциномы ЩЖ. Ранее для *RET/PTC* предполагалась роль молекулярного маркера радиогенных опухолей ЩЖ, но многие данные продемонстрировали неоднозначность этой ситуации [5, 39–44]. *RET/PTC* являются, вероятно, наиболее изученными генными и/или хромосомными изменениями в опухолях ЩЖ (более 200 публикаций по молекулярной эпидемиологии на середину 2015 г. [44]).

³ Авторы исследовали не частоту *RET/PTC* в карциномах резидентов различных регионов, пострадавших после аварии на ЧАЭС, а, по сути, частоту самих карцином в регионах.

формы рака ШЖ, в наибольшей степени связываемой с облучением [40–43, 63, 64], и работы с определением *RET/PTC* преимущественно методом полимеразно-цепной реакции в различных модификациях [63].

Как и в предыдущей нашей работе [63], в качестве показателей были выбраны частоты двух основных типов перестроек (*RET/PTC1* и *RET/PTC3*), а также частота *RET/PTC* всех исследованных в конкретной анализируемой работе типов суммарно. При учете карцином с множественными перестройками в качестве параметра *RET/PTC* суммарно учитывали частоту опухолей с перестройками на весь пул карцином в когорте, а не частоту перестроек на весь пул карцином (обоснование см. в [63]⁷).

Для анализа из базы источников извлекались следующие показатели входящих в нее работ: выходные данные статьи с годом ее издания, географический регион обследуемого контингента, средний/медианный возраст когорты (либо ее возрастной диапазон)⁸, число изученных карцином и количество выявленных *RET/PTC1*, *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно для расчета частоты этих показателей.

Характеристика pooled-анализа данных

В настоящем исследовании профеден специфический объединяющий анализ данных из совокупности источников – pooled-анализ, который имеет отличия от обычного мета-анализа. Мета-анализ представляет собой суммирование, с учетом особых подходов включения и взвешивания источников, а затем статистическую обработку конечных результатов отдельных исследований, в то время как pooled-анализ оперирует совокупностью первичных данных из каждой работы (подробнее см. в руководствах [65–67]). В обоих случаях перед выбором суммирующей статистической модели проводится определение степени гетерогенности вариационного ряда. В зависимости от последнего показателя возможно объединение данных в рамках двух моделей, а именно: с фиксированными эффектами (Fixed effect model) и со случайными эффектами (Random effect model) [65–67]. Иногда используется модель simple pooling data, т.е. расчет частоты показателя просто по пропорции [68].

В некоторых случаях pooled-анализ, как и мета-анализ, предусматривает первоначальное взвешивание источников перед объединением показателей. К примеру, в [4] взвешивание проводили в соответствии с обратной величиной дисперсии. В других случаях эта процедура не проводилась (к примеру, в

масштабном общемировом исследовании частоты aberrаций хромосом путем pooled-анализа [69]).

Использованная нами программа для мета-анализа (см. ниже) позволяла взвешивать варианты в соответствии в необходимых случаях автоматически.

Статистический анализ данных и представление результатов

Использованный подход включал объединение первичных данных из отдельных публикаций, сгруппированных хронологически по пятилеткам после аварии на ЧАЭС, исходя из года издания статьи⁹. Каждая группа данных¹⁰ на тот или иной пятилетний период проверялась на гетерогенность. В случае не-гомогенности для расчета использовалась модель со случайными, а в случае гомогенности – с фиксированными эффектами¹¹. Для некоторых временных точек имелось только по одной работе (указано ниже). В этих случаях расчет проводили по модели простой пропорции [63, 68].

Расчеты пропорций, т.е. частоты *RET/PTC* в рамках названных выше статистических моделей, 95 %-х ДИ, оценка значимости различия частот по критерию χ^2 Пирсона, а также исследование гетерогенности страт по тесту χ^2 на основе индекса *H* и критерия *I*² [70], проводили с использованием программы WINPEPI (J.H. Abramson, version 11.39).

Тест на линейный тренд Кохрейна–Армитажа (Cochran–Armitage test for *p*-trend) осуществляли с помощью программы XLSTAT (version 2015.3.01.19349).

Анализ данных методом регрессии, а также расчет коэффициентов корреляции и их статистической значимости выполняли с использованием программы Statistica (version 10). С помощью этой программы осуществляли и построение графиков.

Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов

Конфликт интересов и субъективные предпосылки отсутствовали. Работа проведена в рамках более широкой бюджетной темы и не поддерживалась никакими иными источниками финансирования. Цель работы является только попутной и потому тенденциозные смещения и уклоны, с нашей точки зрения, отсутствуют.

⁷ Кратко: есть вероятность, что множественные перестройки в рамках единой опухоли могут быть взаимосвязаны вследствие внешних или внутренних причин: нехватки антиоксидантов, нестабильности генома, генетически обусловленных дефектов в репарации ДНК и пр. [63].

⁸ При наличии в публикации таких сведений или возможности их получить из первичных данных.

⁹ Деление совокупности наблюдений карцином по пятилеткам здесь и далее отчасти условно, поскольку в некоторых работах авторы могли изучать хранившиеся в замороженном виде опухоли более ранних периодов. Но в большинстве публикаций это не было указано, поэтому мы исходили из года самой публикации.

¹⁰ Состоящая из показателя частоты *RET/PTC* и соответствующих для него 95 %-х доверительных интервалов (ДИ) по каждой работе; способ расчета ниже.

¹¹ Гомогенность была обнаружена только для самых малых выборок.

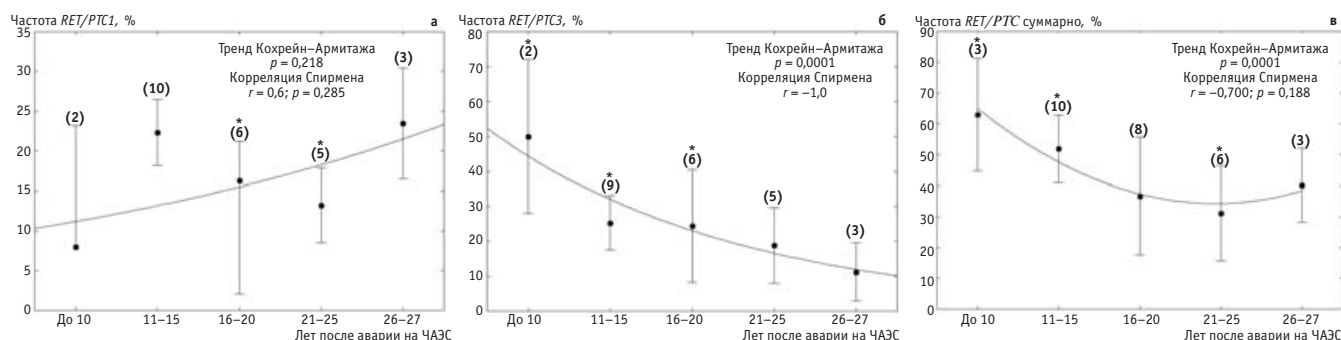


Рис. 1. Частота показателей *RET/PTC* в карциномах ЩЖ контингента, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, в зависимости от пятилетних периодов после инцидента. По осям абсцисс — период после аварии на ЧАЭС, лет; по осям ординат — частота *RET/PTC1* (а), *RET/PTC3* (б) и *RET/PTC* суммарно (в), в %. Приведены величины по результатам pooled-анализа и 95 %-е ДИ. В скобках приведено число работ на точку; звездочка — отличия для частот значимы сравнительно с показателем для последнего периода (p от $7,9 \times 10^{-6}$ до 0,018)

Результаты и обсуждение

Динамика изменений частоты *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ черноморских когорт в зависимости от срока после аварии на ЧАЭС

Информацию о соответствующих проанализированных источниках можно найти в нашей предыдущей работе [63]. Выборка на начало 2015 г. включала 30 исследований, в большинстве посвященным черноморским когортам детей, хотя в шести работах были изучены показатели и для когорт взрослых, включая ликвидаторов [71]. Временной период составил 20 лет (с 1994 по 2014 г.).

На рис. 1 представлена зависимость частоты показателей *RET/PTC* в карциномах названного контингента от пятилетки после аварии на ЧАЭС.

Из приведенных данных следует, что выводы, сделанные ранее рядом авторов для локальных черноморских выборок [45–47] (включая обзоры и обзорные части работ [48–51]), в нашем pooled-анализе, по-видимому, подтверждаются: т.е. уровень *RET/PTC1* имеет некоторую тенденцию к увеличению от пятилетнего периода после аварии на ЧАЭС (по тестам на линейный тренд Кохрейна–Армитажа и на ранговую корреляцию Спирмена) хотя и статистически незначимую (см. рис. 1а). Для *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно частота показателя снижается, причем по тесту на тренд Кохран–Армитажа обнаруженная обратная зависимость имеет очень высокую значимость для обоих показателей ($p < 0,0001$; рис. 1б, 1в). Критерий ранговой корреляции Спирмена также продемонстрировал высокий уровень значимости для обратной корреляции применительно к частоте *RET/PTC3* ($r = -1,0$; рис. 1б) и явную тенденцию к таковой для *RET/PTC* суммарно ($r = -0,7$; $p = 0,188$; рис. 1в).

Следует напомнить, что по данным *in vitro*, *ex vivo* [5, 40, 41, 44, 51] и *in vivo* [63] именно *RET/PTC1* является наиболее радиогенной перестройкой, в связи

с чем было бы логичным наблюдать снижение ее частоты по мере временного отдаления от инцидента в Чернобыле. Но этого не наблюдается (рис. 1а).

При анализе зависимостей, представленных на рис. 1, может возникнуть вопрос о влиянии внешних и субъективных факторов, в частности, проведения более углубленных и масштабных исследований частоты *RET/PTC* в ранние периоды установления факта ущемления карцином ЩЖ после аварии на ЧАЭС. Подобное объяснение, однако, не является верным. На рис. 2 приведено число выявленных карцином, приходящихся на одну работу, в зависимости от пятилетки после инцидента, и можно видеть, что масштаб исследований не уменьшался существенно со временем.

Возникает вопрос о возможных механизмах выявленных хронологических изменений показателей. Аналогичная зависимость была обнаружена и для частоты *RET/PTC* суммарно в карциномах пострадавших от атомных бомбардировок, причем пик отмечался через ~20 лет (медиана составила 22 года [52]) с последующим монотонным снижением [52, 53]. Но возникает вопрос, насколько специфичны такие тренды последних десятилетий именно для облученных когорт?

Динамика изменений частоты *RET/PTC* в спонтанных папиллярных карциномах ЩЖ для различных континентов и регионов мира в зависимости от срока после аварии на ЧАЭС

Наша база данных, отличающаяся, как отмечалось выше, практически 100 %-й полнотой источников, позволяла выделить публикации отдельно по всем континентам (перечень работ, как сказано, представлен в [63]). Наиболее близким к затронутым аварией на ЧАЭС регионом, помимо территорий Белоруссии, Украины и России, является Европа. Европейская выборка для спонтанных карцином оказалась самой масштабной среди всех проанализированных в настоящей работе (63 исследования). Ощутимый массив данных

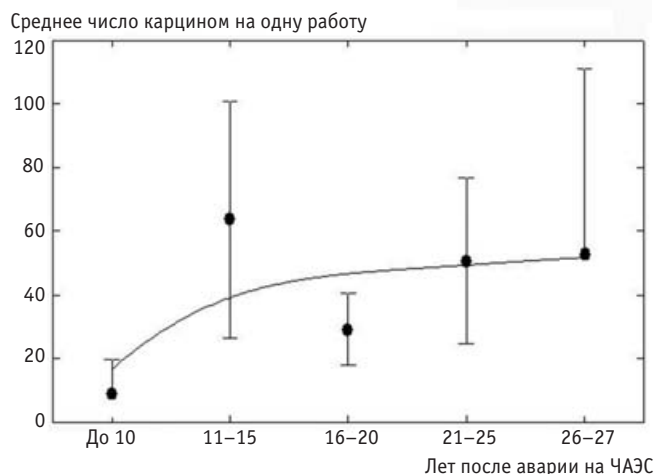


Рис. 2. Масштабность исследований частоты *RET/PTC* в карциномах ЩЖ чернобыльских когорт в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС. По оси абсцисс — период после инцидента, лет; по оси ординат — среднее число исследованных карцином на одну работу и 95 %-е ДИ

был накоплен также для США вкупе с Канадой (25 работ) и для стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Тайвань, Япония, Корея, Гавайи, Австралия, Тасмания, Новая Каледония; всего 24 публикации). Понятно, что две последние группы, особенно Азиатско-Тихоокеанская, были в наименьшей степени затронуты чернобыльскими осадками: оцененные в НКДАР-1988 дозы на ЩЖ для таких стран малы [57].

На рис. 3 представлены объединенные данные по хронологическим трендам частоты показателей *RET/PTC* для разных континентов и регионов в зависимости от номера пятилетки после аварии на ЧАЭС, а на рис. 4 приведены сведения, которые показывают, что масштабы соответствующих исследований на всех континентах, как и в случае с резидентами Чернобыля (см. выше рис. 2), не уменьшаются со временем.

Из рис. 3 можно видеть, что временная зависимость частоты *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно в карциномах европейского континента характеризуется снижением, аналогичным зависимости для чернобыльских когорт (ср. рис. 1б, 1в и рис. 3б, 3в). Выявлена высокая статистическая значимость по тесту на тренд Кохран—Армитажа ($p < 0,0001$) и очевидные тенденции к обратной корреляции по критерию Спирмена (для *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно соответственно $r = -0,8$; $p = 0,104$ и $r = -0,7$; $p = 0,188$).

Однако для *RET/PTC1*, в отличие от зависимости для чернобыльских когорт, был обнаружен понижающийся тренд от номера пятилетки после аварии (рис. 3а). Этот тренд имел, вновь, высокую статистическую значимость по тесту на тренд Кохран—Армитажа ($p < 0,0001$) и некоторую тенденцию к обратной корреляции по тесту Спирмена ($r = -0,5$; $p = 0,391$). Учитывая, что для частоты *RET/PTC1* в

карциномах пострадавших после аварии на ЧАЭС статистически значимых зависимостей выявлено не было (только тенденции; см. выше рис. 1а), в целом можно сказать, что хронологические тренды показателей для европейских континентов аналогичны зависимостям, показанным для чернобыльских когорт из Белоруссии, Украины и России.

Европа географически находится относительно недалеко от пострадавших после аварии регионов и для ее населения рассчитаны дозы от чернобыльских осадков на ЩЖ [2, 5]¹², а также оценены возможные риски рака ЩЖ (к примеру, [72, 73]; см. также параграфы D189 и D250 в [5]). Безотносительно эпидемиологической реальности этих рисков, можно утверждать, что среди всех континентов теоретически Европа является наиболее пострадавшей после аварии на ЧАЭС. Поэтому совпадение хронологических трендов в некоторых считающихся радиогенными [40–56] показателях для европейских континентов, с одной стороны, и для резидентов из Белоруссии, Украины и России с другой стороны, не может представляться априори удивительным. Хотя оцененные риски рака ЩЖ в двух названных случаях, конечно, несоизмеримы [2, 5, 6].

Североамериканский континент, напротив, даже теоретически должен был пострадать от чернобыльских осадков намного слабее, не говоря уже о странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Соответствующие оценки в НКДАР-1988 об этом и свидетельствуют [57] (рис. XXII, XXIII, табл. 11–13 и др.). Однако, как видно из рис. 3, все три показателя частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах индивидуумов из этих регионов также снижаются в зависимости от номера пятилетки после аварии на ЧАЭС. В отличие от чернобыльских и европейских когорт, понижающийся тренд начинается со второй пятилетки, т.е. спустя 11–15 лет после аварии (рис. 3г–у). Тест Кохран—Армитажа продемонстрировал, впрочем, почти во всех случаях высокую статистическую значимость понижающегося тренда для всего периода наблюдений (т.е., начиная от первого срока в течение 10 лет после инцидента). Исключение наблюдалось только в двух случаях: для частоты *RET/PTC3* Североамериканского континента и для частоты *RET/PTC1* Азиатско-Тихоокеанского региона.¹³ Однако для суммарного показателя частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах обоих регионов понижающийся тренд имел высокую статистическую значимость ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно;

¹² 'The average thyroid dose to residents of the other European countries was about 1.3 mGy'. 'In the other European countries [кроме Белоруссии, Украины и России], the average thyroid doses to pre-school children are estimated to be less than 20 mGy' [5] (параграфы 33 и B75; табл. B17 и B18).

¹³ Расчет в этих случаях параметров линейного тренда Кохран—Армитажа после элиминации первой временной точки не привел к получению статистически значимых результатов.

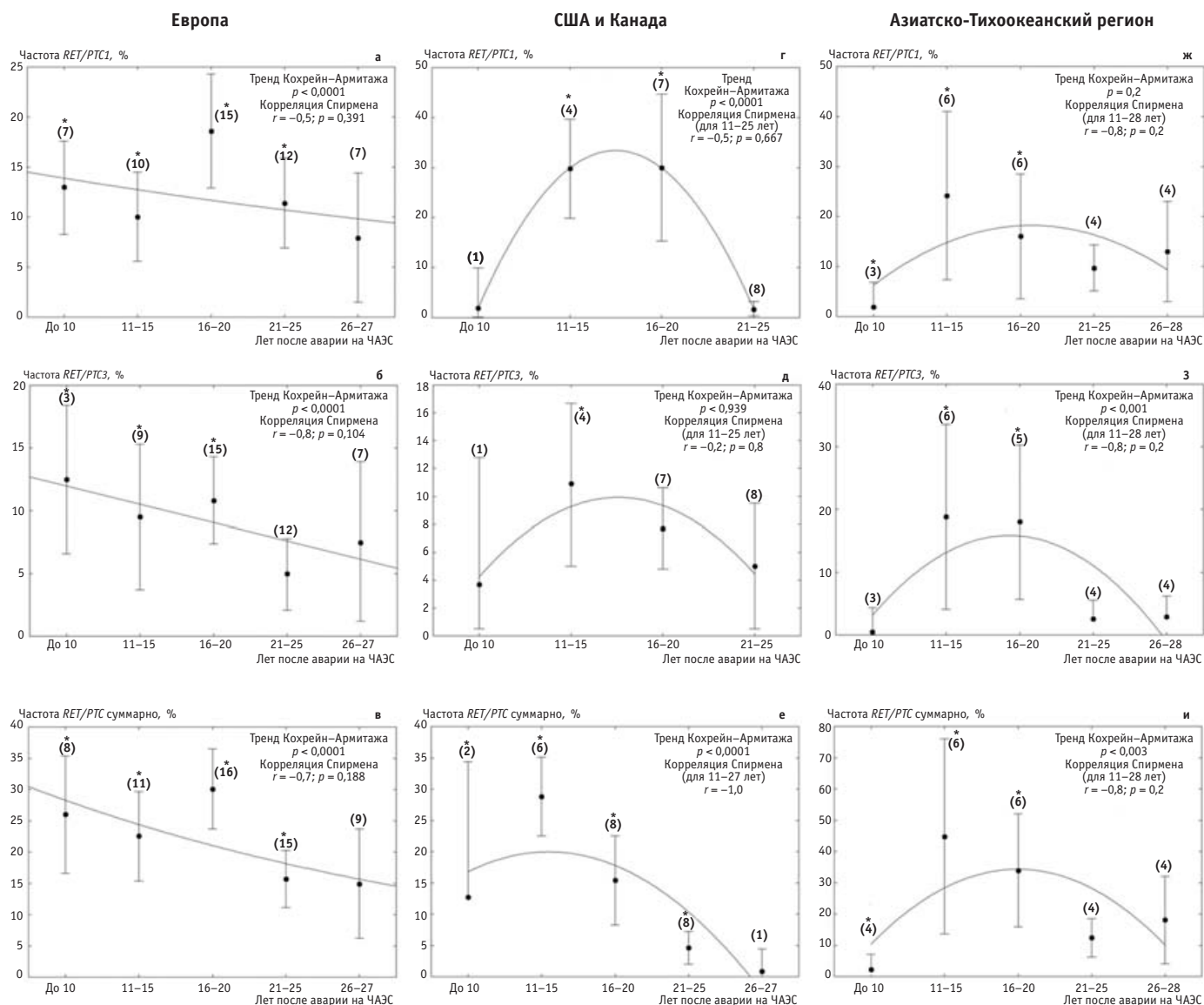


Рис. 3. Частота показателей *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ для разных континентов и регионов в зависимости от периода после аварии на ЧАЭС. По осям абсцисс – период после инцидента, лет; по осям ординат – частота *RET/PTC1* (а, г, ж), *RET/PTC3* (б, д, з) и *RET/PTC* суммарно (в, е, и), в %. Европа – а, б, в; США + Канада – г, д, е; Азиатско-Тихоокеанский регион – ж, з, и. Представлены величины по результатам pooled-анализа и 95 %-е ДИ. В скобках – число работ на точку; звездочка – отличия для частот значимы сравнительно с показателем для последнего периода (p от $7,5 \times 10^{-23}$ до 0,046; основной массив значений – менее 0,001)

рис. 3 е, и). Ощутимые тенденции к корреляции по Спирмену также наблюдались почти во всех случаях (для периода начиная со второй временной точки). Более того, для частоты *RET/PTC* суммарно в карциномах североамериканского континента обратная корреляция была абсолютной ($r = -1,0$).

Таким образом, понижающиеся тренды для частоты основных показателей *RET/PTC* были отчетливо выявлены не только для теоретически пострадавшей от осадков Чернобыля Европы, но даже для весьма удаленных географически регионов. Следует

отметить, что статистически значимые зависимости удалось получить только в случае использования ординальной временной шкалы, соответствующей пятилеткам после аварии. При исследовании линейной корреляции по Пирсону для частоты показателей *RET/PTC* в зависимости от года публикации в непрерывной шкале наблюдались, преимущественно, только тенденции к значимости и низкие коэффициенты корреляции (см. табл.).

Из таблицы видно, что, хотя закономерности в плане знака тренда были почти те же, тем не менее для

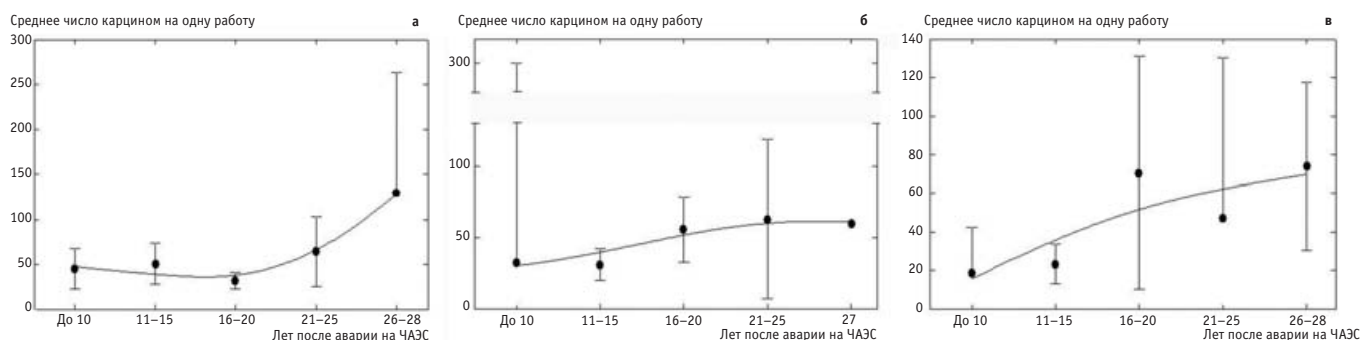


Рис. 4. Масштабность исследований частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ для групп с разных континентов и регионов мира в зависимости от времени после аварии на ЧАЭС. Европа — *а*, США + Канада — *б*, страны Азиатско-Тихоокеанского региона — *в*. По оси абсцисс — период после инцидента, лет; по оси ординат — среднее число исследованных карцином на одну работу и 95 %-е ДИ

Таблица

Корреляция по Пирсону между показателями частоты *RET/PTC* в карциномах проанализированных континентов в зависимости от года исследования/публикации (непрерывная шкала)

Когорта	<i>RET/PTC1</i>		<i>RET/PTC3</i>		<i>RET/PTC</i> суммарно	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Карциномы ЩЖ резидентов аварии на ЧАЭС	−0,020	0,922	−0,404	0,045	−0,354	0,055
Европа (спорадические карциномы ЩЖ)	−0,099	0,488	−0,198	0,187	−0,259	0,040
США + Канада (спорадические карциномы ЩЖ)	−0,391	0,088	−0,380	0,099	−0,615	0,001
Азиатско-Тихоокеанский регион (спорадические карциномы ЩЖ)	−0,032	0,884	−0,183	0,427	−0,067	0,754

показателей карцином из Азиатско-Тихоокеанского региона даже тенденции к линейной корреляция практически отсутствовали. С другой стороны, для почти столь же мало пострадавшего Североамериканского континента и для Европы отмечались статистически значимые линейные тренды основного показателя, т.е. частоты *RET/PTC* суммарно.

Можно сделать вывод, что наиболее наглядным оказался расчет зависимостей частоты *RET/PTC* от номера пятилетки после аварии в ординальной шкале по тесту на линейный тренд Кохран—Армитажа (рис. 1 и 3). При использовании этого подхода значимые с высокими вероятностями понижающиеся со временем тренды от момента аварии по крайней мере для частоты *RET/PTC* суммарно являются бесспорными во всех случаях.

Выявленные феномены, весьма схожие для разных регионов мира, в том числе практически не затронутых аварией на ЧАЭС в плане ее лучевого фактора, трудно объяснить воздействием радиации. Все же маловероятно, как это утверждает авторами из Италии после изучения спонтанных карцином национальной когорты [54, 55], что уменьшение интенсивности чернобыльских осадков явилось причиной спадающего тренда частоты *RET/PTC* и в этой стране.

Равным образом, снижение показателя в карциномах из США в течение более чем 30-летнего периода [56] вряд может быть однозначно обусловлено лучевым фактором, хотя, опять же, именно с ним авторы данного исследования связали выявленные ими хро-

нологические изменения с 1974—1985 гг.¹⁴. Но факт неуклонного обратного роста частоты *самых* карцином ЩЖ за весь временной период как в США, так и по всему миру (см., к примеру, в [19, 20]), заставил авторов [56] сделать обратное заключение о преимущественно нерадиационной обусловленности этих опухолей.

Молекулярный механизм индукции *RET/PTC* связан с генерацией двойных разрывов ДНК за счет активных форм кислорода; это доказано в [74—76]. Но вызывает большие сомнения предположение, что за прошедшие десятилетия в Европе, США и странах бывшего СССР перманентно снижался уровень окислительного стресса и повреждаемости ДНК, тем более, что, как сказано, интенсивность медицинского облучения только возрастает [58].

Нами при подготовке материала к pooled-анализу показателей для спонтанных карцином рассматривались первичные данные практически каждого исследования на предмет выявления в когортах индивидуумов с возможным радиационным воздействием в прошлом. Показатели для опухолей подобных инди-

¹⁴ Опухоленосители 1974—1985 гг. имели в анамнезе медицинское облучение в детском возрасте в 19 % случаев, а в 2009 г. — только в 2 % случаев [56]. Если это были терапевтические или же диагностические воздействия в ощутимых дозах (что из контекста статьи [56] непонятно), то объединение в единой когорте радиогенных и спонтанных карцином авторами [56] не кажется правомерным, и выводы из их исследования не представляются обоснованными.

видуумов вычленились из спонтанных пулов и включались в группу радиогенных карцином. В случае отсутствия в работе индивидуальных данных для таких смешанных когорт, соответствующая информация в pooled-анализ вообще не вводилась (подробнее см. в [63]). Поэтому, в отличие от исследования из США [56], изученные нами группы были гомогенны по радиационному фактору, во всяком случае, на уровне опубликованных первичных данных.

Можно видеть, что удовлетворительного объяснения понижающемуся тренду частоты выявления *RET/PTC* в спонтанных карциномах по всему миру пока что предложено не было. Попытка связать выявленный феномен с хронологическими изменениями в степени дифференцировки обследуемых опухолей (что способно отражаться на уровне в них генетических изменений [41, 51]), также не приводит к успеху. Действительно, показано, что, например, в США [77] и Дании [78] с 1970-х по 2000-е гг. степень дифференцировки рака ЩЖ увеличивается¹⁵. Но уровень *RET/PTC* зависит от степени дифференцировки карцином также в прямой пропорции. Несмотря на некоторую противоречивость данных наиболее ранних исследований [79], эта перестройка имеет низкую вероятность прогрессии в слабо дифференцированных и анапластических карциномах [41, 51, 80–83]¹⁶.

Тем не менее, поскольку известен факт зависимости степени дифференцировки рака ЩЖ от возраста опухоленосителя ('...age is a key prognostic indicator for well-differentiated thyroid cancer' [84]), представлялось важным выяснить, насколько связана частота *RET/PTC* в карциномах ЩЖ с фактором возраста во всем его диапазоне.

Частота *RET/PTC* в карциномах ЩЖ в зависимости от возраста по непрерывной шкале

Согласно нашей базе источников, подавляющее большинство опухолей чернобыльских когорт соответствовали детскому и юному возрасту (сводку соответствующих данных см. в [63]).

С другой стороны, нам известно в сумме всего 24 мировых исследования частоты *RET/PTC* в спонтанных педиатрических карциномах¹⁷. Три работы

¹⁵ Улучшение диагностики не является единственным объяснением этого факта, поскольку увеличивается число инцидентов с опухолями всех размеров [77], а снижение в зависимости от времени числа анапластических карцином более чем на порядок меньше увеличения числа дифференцированных опухолей [78].

¹⁶ Слабо дифференцированные и анапластические карциномы ЩЖ могут возникать как *de novo*, так и происходить из предсуществующих хорошо дифференцированных опухолей [41, 51].

¹⁷ В этот список входят все публикации, из первичных данных которых можно было вычленить показатели для опухолей детского возраста. Нередко на всю группу в той или иной работе насчитывалось всего 1–2 детских карциномы, данные для которых и включались нами в соответствующую страту в проведенном ранее pooled-анализе [63].

соответствуют контингентам из Украины, 14 — из Европы, три — из США и три — из Китая и Японии; еще одна группа представляет Саудовскую Аравию. Таким образом, подавляющее большинство вошедших в pooled-анализ выборок спонтанных карцином из Европы, США + Канады и стран Азии, Австралии и Океании соответствовало опухоленосителям взрослого возраста.

Одним из основных положений, сформулированных для частоты возникновения *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ по результатам более чем 20-летних мировых исследований, явился тезис о преобладании названного показателя для опухолей детского возраста [44, 63]. В ряде работ подобная зависимость от возраста подтверждена не была [47, 60, 85–91] (есть и еще примеры). Но отсутствие ассоциаций в этих случаях было обусловлено, возможно, только слабой статистической мощностью отдельных локальных исследований, поскольку есть сведения, что указанная закономерность все же выявляется как статистически значимо [81, 92], так и в виде тенденций, иной раз отчетливых [93–96].

Следует отметить, что почти ни в одной из цитированных публикаций, насколько нам известно, авторы не пытались определить корреляцию между уровнем *RET/PTC* и возрастом в непрерывной шкале. Некоторым исключением, вероятно, является работа [90], в которой связь выявлена не была.

Ранее нами путем pooled-анализа данных было статистически подтверждено, что для карцином детского возраста выше частота и *RET/PTC1*, и *RET/PTC3*, и *RET/PTC* суммарно, причем феномен выявлялся как для спонтанных, так и, в целом, для радиогенных опухолей [63]. Но, как и у большинства других авторов, наше исследование было построено на бинарном принципе «дети» — «взрослые». И вопрос о том, как же связан возраст когорт в непрерывном выражении с частотой *RET/PTC* в опухолях их представителей, остался без ответа.

Имеющаяся база источников дала возможность провести соответствующий анализ. Не для всех публикаций первичные данные позволяли определить средний/медианный возраст когорт. Но для 87 исследований частоты *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ соответствующие сведения могли быть либо извлечены, либо рассчитаны.

Имелась информация следующих категорий.

- Опубликованные самими авторами средние и/или медианные значения возрастов когорт.
- Представленные в первичном материале индивидуальные данные по наличию *RET/PTC* параллельно с возрастом опухоленосителя. В таких случаях средний и медианный возраст когорт рассчитывался нами.
- Приведенные авторами диапазоны возраста групп («от» и «до»). Здесь нами использовался условный подход — в анализ бралась середина подобных диа-

пазонов. В тех случаях, когда в публикации было указано просто, к примеру, «менее 20 лет», то возраст когорты принимался за 20 лет. В отдельных случаях расчеты проводились по скаттерграмме возраста, бралось средневзвешенное значение из опубликованных величин для нескольких групп и т.п.

Средние и/или медианные значения возраста групп были доступны для 78 % выборки (средние показатели имелись для 59 (68 %), а медианные — для 45 (52 %) работ).

За основу совокупности анализируемых показателей вначале брались медианные значения возраста когорты как наиболее отвечающие адекватности средних тенденций при неравномерном распределении вариантов. В тех случаях, когда медианные величины были недоступны, в анализ включался средний возраст когорты или результат указанных выше прикидочных подходов.

Расчет параметров линейной корреляции в зависимости от возраста по Пирсону не выявил ни малейших статистически значимых трендов для частот *RET/PTC1* и *RET/PTC3* отдельно (соответственно: $n = 78$; $r = -0,067$; $p = 0,559$ и $n = 77$; $r = -0,093$; $p = 0,419$). Тем не менее, для частоты *RET/PTC* суммарно обнаружилась хотя и слабая, но значимая ассоциация ($n = 87$; $r = -0,223$; $p = 0,038$; рис. 5).

При замене в качестве базового показателя медианы возраста на его средние величины ассоциации не приобретали более высокую значимость. В этом случае величина корреляции для показателя частоты *RET/PTC* суммарно сдвигалась за грань статистической значимости, хотя и в незначительной степени ($n = 87$; $r = -0,206$; $p = 0,055$).

Может возникнуть мысль, что использованный нами условный подход на основе введения в выборку в том числе прикидочных величин из середин представ-

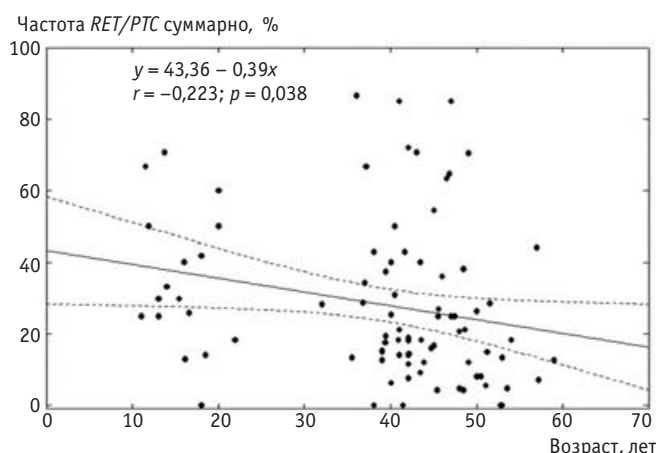


Рис. 5. Зависимость частоты *RET/PTC* суммарно в карциномах ЩЖ от возраста когорты опухоленосителей. По оси абсцисс — возраст когорты (медианные, средние или полученные иным путем значения — подробнее в тексте), лет; по оси ординат — частота *RET/PTC* суммарно, %. Пунктирные линии — границы 95 %-х ДИ

ленных авторами диапазонов возраста, средневзвешенных значений и т.п. (см. выше), охватывающий все же 22 % вариант, не является адекватным. В связи с этим, подобные значения из выборки были элиминированы, и корреляционная статистика рассчитывалась строго для точных медианных и/или средних величин возраста когорты. Ничего обнадеживающего получить, однако, не удалось; более того, исчезла даже единственная значимая линейная корреляция между частотой *RET/PTC* суммарно и возрастом когорты ($n = 68$; $r = -0,146$; $p = 0,238$).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что зависимость частоты *RET/PTC* от возраста для преимущественно *взрослой* группы (см. распределение по возрасту на рис. 5¹⁸) если и существует, то очень слаба. Хотя и может быть обратной.

Отсюда следует, что обнаруженные отличия в хронологических трендах для различных континентов и регионов мира (см. выше рис. 4) вряд ли обусловлены как возрастным фактором, так и связанным с ним изменением степени дифференцировки карцином.

Тем не менее, объяснение этой феноменологии есть, и оно отражает во многом «человеческий фактор».

Вероятно, рассмотренные в разделе «Введение» диагностический уклон в связи с аварией на ЧАЭС, плюс инструментальное улучшение, вкупе с «агрессивной хирургией» в период после аварии на ЧАЭС [3, 18], имели место по всему миру: от Украины и Белоруссии до Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. Похожий феномен был характерен не только для опухолей черной этиологии, но, к примеру, и для перманентного роста частоты случаев рака ЩЖ в США (не сопровождавшегося притом увеличением смертности) [28].

Поэтому по всему миру выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях [59–62] (до 77 % сравнительно с 47 % карцином в клинических формах [61]).

Со временем медицинская настороженность, понятно, помаленьку спадала.

В Европе такая настороженность, судя по всему, возникла в первый же период обнаружения повышенной частоты карцином в Белоруссии (начало 1990-х гг. [1–3]), что и реализовалось в немедленной активизации отчасти субъективной диагностики и хирургии, в том числе оккультных и микрокарцином. В результате для Европы уровень показателей *RET/PTC* оказался максимально велик уже в самый ранний период (см. выше рис. 3а–в). Но для более удаленных от Чернобыля континентов «сигнал тревоги», вероятно, прозвучал позже, в результате чего для Северной

¹⁸ На котором представлены, конечно, не все соответствующие исследования. В некоторых работах первичная информация о возрасте носила только качественный характер («дети» или «взрослые») и использовать их для приведенного корреляционного анализа было нельзя.

Америки и Азиатско-Тихоокеанских стран максимальные значения показателей сдвинулись на пять лет (рис. 4г–и). Это объяснение представляется наиболее вероятным.

Заключение

Настоящий pooled-анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах ЩЖ явился дальнейшим развитием исследований лучевой атрибутивности раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС. Отмеченный ранее [45–51] факт снижения частоты *RET/PTC* суммарно и *RET/PTC3* от времени после чернобыльского инцидента в нашем случае подтвердился в результате анализа данных из всех соответствующих мировых исследований. От пятилетки к пятилетке после аварии уровень этих показателей неуклонно снижался. Но для частоты считающегося наиболее радиогенным типа перестроек – *RET/PTC1* [5, 40, 41, 44, 51, 63], подобных изменений применительно к опухолям чернобыльской этиологии не было обнаружено ни нами в настоящем исследовании (значимые изменения отсутствовали – рис. 1а), ни иными авторами (тренд к повышению) [45, 46]. В принципе, априори все равно можно было бы объяснить указанные хронологические зависимости для *RET/PTC* суммарно и *RET/PTC3* все меньшим влиянием фактора аварии на ЧАЭС, если бы не были известны данные о сходной хронологической динамике и для спонтанных карцином из Италии [54, 55] и США [56].

В настоящем исследовании полнота источников и доступность опубликованной в них первичной информации позволила провести pooled-анализ данных на предмет выявления хронологических трендов после аварии на ЧАЭС для показателей частоты выявления *RET/PTC* в спонтанных карциномах ЩЖ почти всех основных континентов и регионов. Была обнаружена практически аналогичная с обнаруженной для чернобыльских когорт хронологическая динамика изменений частоты *RET/PTC3* и *RET/PTC* суммарно для европейского континента, хотя в этом случае уровень *RET/PTC1* также монотонно падал от пятилетки к пятилетке после аварии на ЧАЭС¹⁹. Что же касается объединенных когорт США + Канада и стран Азиатско-Тихоокеанского региона (Китай, Тайвань, Япония, Корея, Гавайи, Австралия, Тасмания и Новая Каледония), то зависимости почти во всех случаях (а для суммарной частоты *RET/PTC* всегда) характеризовались статистически значимыми снижающимися хронологическими трендами.

Таким образом, даже для регионов, слабо затронутых, согласно НКДАР [2, 5, 57], чернобыльскими выбросами, имеется аналогичный показанному для

контингента из Белоруссии, России и Украины хронологический тренд применительно к частоте *RET/PTC* в карциномах ЩЖ. Вряд ли его можно нацело связать с лучевым фактором, будь то авария на ЧАЭС или же повышенные дозы медицинского облучения прошлых лет. В последнем случае полезно обратить внимание на названные выше максимальные величины показателей для Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона, которые в целом пришлось на период наиболее активного исследования и диагностики новообразований ЩЖ в постчернобыльский период (рис. 1 и 3). В этом плане не совсем понятно, почему предполагаемое для США в работе [56] повышенное (исходя из уровня доз) медицинское воздействие далеких прошлых десятилетий реализовалось именно в указанный период, тем более, что реально дозы медицинского облучения во всех развитых странах перманентно растут до настоящего времени [58].

Более вероятной представляется гипотеза, связанная со завышенной оценкой (overestimation) и «сверхдиагностикой» ранних форм опухолей ЩЖ [97], в том числе в связи с аварией на ЧАЭС, высказанная ранее и другими авторами для стран бывшего СССР [3, 18, 22, 23]. По-видимому, эти факторы, плюс инструментальное улучшение на период 1990-х гг., вкуче с «агрессивной хирургией» после аварии на ЧАЭС, имели место по всему миру: от Украины и Белоруссии до Европы, Северной Америки и стран Азиатско-Тихоокеанского региона. В результате всюду выявлялись более ранние формы оккультных карцином и микрокарцином, частота *RET/PTC* в которых выше, чем в обычных опухолях [59–62].

А возможно, выявлялись и вовсе типы новообразований, которые никак себя не проявили бы даже в будущем.

А возможно, иной раз регистрировались и вовсе не злокачественные опухоли (как это было в свое время для республик СССР [3]).

С отдалением сроков обследования от года аварии на ЧАЭС интенсивность названных субъективных факторов, понятно, снижалась.

Между тем, еще в период до аварии на ЧАЭС [98] было известно, что при облучении во взрослом возрасте ЩЖ не имеет высокой радиочувствительности применительно к канцерогенезу [36, 99], да и при медицинском воздействии ¹³¹I в детском возрасте дозы индукции рака ЩЖ не являются малыми [100, 101] (см. также в [102, 103]). Но даже для Европы, не говоря уже о Североамериканском континенте и о странах Азиатско-Тихоокеанского региона, дозы от ¹³¹I на ЩЖ редко достигали уровня очень малых доз (до 10 мГр [104, 105]) не говоря уже о малых дозах (до 100 мГр [6, 7, 104, 105]).

Если выявленные хронологические тренды снижения частоты *RET/PTC* в карциномах по всему миру действительно обусловлены субъективными причина-

¹⁹ Формально получается, что *RET/PTC1* в карциномах Европы оказалась более похожей на индуцируемую радиацией, чем для резидентов аварии на ЧАЭС в трех странах бывшего СССР. Это, конечно, абсурдно.

ми и «агрессивной хирургией», то этот феномен является прискорбным. Поскольку неоправданная даже в то время неполнота знаний и преувеличение чернобыльских последствий в 1990-х — начале 2000-х гг. могли отразиться на судьбах многих людей со всего мира. Об этом неоднократно писали различные исследователи, от бывшего председателя НКДАР З. Яворовски [106], академика Л.А. Ильина [107, 108], ведущего советского и российского радиобиолога прошлых лет профессора С.П. Ярмоненко [109, 110] до российского аналитика широкого профиля С.В. Яргина [18, 23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prisyazhiuk A., Pjatak O.A., Buzanov V.A. et al. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl // *Lancet*. 1991. Vol. 338. № 8778. P. 1334–1335.
2. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident, New York. 2000. P. 451–566.
3. Паршков Е.М. Анализ заболеваемости населения раком щитовидной железы // В кн.: Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. — М.: ОАО «Издательство Медицина». 2006. С. 36–59.
4. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res.* 1995. Vol. 141. № 3. P. 259–277.
5. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations. New York. 2011. P. 47–219.
6. NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies. Washington D.C.
7. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam — New-York: Elsevier. 2006. 147 pp.
8. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer. New York. 2014. 219 pp.
9. Steliarova-Foucher E., Stiller C.A., Pukkala E. et al. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 13. P. 2150–2169.
10. Гуськова А.К., Галстян И.А., Гусев И.А. Авария Чернобыльской атомной станции (1986–2011 гг.): последствия для здоровья, размышления врача. Под ред. А.К. Гуськовой. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2011. 254 с.
11. Shirahige Y., Ito M., Ashizawa K. et al. Childhood thyroid cancer: comparison of Japan and Belarus // *Endocrinol. J.* 1998. Vol. 45. № 2. P. 203–209.
12. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York. 2000. P. 297–450.
13. Likhtarev I., Minenko V., Khrouch V., Bouville A. Uncertainties in thyroid dose reconstruction after Chernobyl // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2003. Vol. 105. № 1–4. P. 601–608.
14. Gavrilin Y., 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. Vol. 86. № 6. P. 565–585.
15. Drozdovitch V., Khrouch V., Maceika E. et al. Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident // *Health Phys.* 2010. Vol. 99. № 1. P. 1–16.
16. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York. 2008. P. 17–322.
17. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М.: Медицина. 2003. 264 с.
18. Jargin S.V. On the *RET* rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer. // *J. Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. Article ID 373879.
19. Verkooijen H.M., Fioretta G., Pache J.-C. et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland // *Cancer Causes and Control*. 2003. Vol. 14. № 1. P. 13–17.
20. Chen A.Y., Jemal A., Ward E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005 // *Cancer*. 2009. Vol. 115. № 16. P. 3801–3807.
21. Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarussians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident // *J. Radiol. Prot.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 51–67.
22. Рожко А.В., Масыкин В.Б., Надыров Э.А., Океанов А.Е. Роль эффекта скрининга при оценке результатов когортного исследования тиреоидной патологии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 1. С. 19–23.
23. Jargin S.V. Thyroid cancer after Chernobyl: mechanisms of overestimation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2011. Vol. 50. № 4. P. 603–604.
24. Ron E., Lubin J., Schneider A.B. Thyroid cancer incidence // *Nature*. 1992. Vol. 360. № 6400. P. 113.
25. Schneider A.B., Ron E., Lubin J. et al. Dose–response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. № 2. P. 362–369.
26. Рожко А.В., Масыкин В.Б., Семененко О.Ф., Океанов А.Е. Оценка эффекта скрининга в исследовании рака щитовидной железы и других тиреоидных заболеваний // *Экол. вестник*. 2008. № 2 (5). С. 51–57.

27. Kaiser J.C., Jacob P., Blettner M., Vavilov S. Screening effects in risk studies of thyroid cancer after the Chernobyl accident // *Radiat. Environ. Biophys.* 2009. Vol. 48. № 2. P. 169–179.
28. Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care // *Thyroid*. 2013. Vol. 23. № 7. P. 885–891.
29. Cardis E., Hatch M. The Chernobyl accident – an epidemiological perspective // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011. Vol. 23. № 4. P. 251–260.
30. Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer // *Clinical Endocrinol.* 2001. Vol. 55. № 6. P. 711–718.
31. Маленченко А.Ф., Василенко И.Я., Василенко О.И. Обмен йода в течение патологических процессов в щитовидной железе у людей в регионах зобной эндемии при поражении радиоiodом // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2007. Т. 47. № 4. С. 435–443.
32. Shakhtarin V.V., Tsyb A.F., Stepanenko V.F. et al. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident // *Int. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 32. № 4. P. 584–591.
33. Bolshova E.V., Tronko N.D., Van Middlesworth L. Iodine deficiency in Ukraine // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1993. Vol. 129. № 6. P. 594.
34. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York. 2013. P. 1–268.
35. Jacob P., Kenigsberg Y., Zvonova I. et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia // *Brit. J. Cancer*. 1999. Vol. 80. № 9. P. 1461–1469.
36. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987 // *Radiat. Res.* 1994. Vol. 137. № 2. Suppl. P. S17–S67.
37. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 // *Radiat Res.* 2007. Vol. 168. № 1. P. 1–64.
38. Furukawa K., Preston D., Funamoto S. et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure // *Int. J. Cancer*. 2013. Vol. 132. № 5. P. 1222–1226.
39. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement // *Cell*. 1985. Vol. 42. № 2. P. 581–588.
40. Fusco A., Santoro M. 20 years of *RET/PTC* in thyroid cancer: clinico-pathological correlations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. № 5. P. 731–735.
41. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 10. P. 569–580.
42. Romei C., Elisei R. *RET/PTC* translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol.* 2012. Vol. 3. Article 54.
43. Schoetz U., Saenko V., Yamashita S., Thomas G.A. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl // In: *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Ed. by T. Bogdanova, V. Saenko, G.A. Thomas, I. Likhtarev, S. Yamashita. 2014 Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM). Nagasaki: IN-TEX. 2014. P. 143–174.
44. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Генные перестройки *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных опухолях щитовидной железы: молекулярная генетика, радиобиология и молекулярная эпидемиология // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 3. С. 229–249.
45. Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D. et al. Pattern of radiation-induced *RET* and *NTRK1* rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. № 3. P. 1093–1103.
46. Rabes H.M. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis. // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 36. № 5. P. 574–582.
47. Tuttle R.M., Lukes Y., Onstad L. et al. *RET/PTC* activation is not associated with individual radiation dose estimates in a pilot study of neoplastic thyroid nodules arising in Russian children and adults exposed to Chernobyl fallout // *Thyroid*. 2008 Vol. 18. № 8. P. 839–846.
48. Pisarchik A.V., Ermak G., Demidchik E.P. et al. Low prevalence of the *ret/PTC3r1* rearrangement in a series of papillary thyroid carcinomas presenting in Belarus ten years post-Chernobyl // *Thyroid*. 1998. Vol. 8. № 11. P. 1003–1008.
49. Smida J., Salassidis K., Hieber L. et al. Distinct frequency of *ret* rearrangements in papillary thyroid carcinomas of children and adults from Belarus // *Int. J. Cancer*. 1999. Vol. 80. № 1. P. 32–38.
50. Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 22. № 6. P. 1061–1073.
51. Menicali E., Moretti S., Voce P. et al. Intracellular signal transduction and modification of the tumor microenvironment induced by *RET/PTCs* in papillary thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. Article 67.
52. Hamatani K., Eguchi H., Ito R. et al. *RET/PTC* Rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 17. P. 7176–7182.
53. Nakachi K., Hayashi T., Hamatani K. et al. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies // *Mutat. Res.* 2008. Vol. 659. № 1–2. P. 109–117.
54. Romei C., Fugazzola L., Puxeddu E. et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last

- 15 years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 9. P. E1758–E1765.
55. Agate L., Lorusso L., Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors // J. Endocrinol. Invest. 2012. Vol. 35. № 6. P. 3–9.
56. Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H. et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 2. P. E276–E285.
57. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annexes C, D. Exposures from Chernobyl accident. United Nations. New York. 1988. P. 3–74; 309–374.
58. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York. 2010. P. 23–220.
59. Viglietto G., Chiappetta G., Marchinez-Tello F.J. et al. *RET*-*PTC* oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis // Oncogene. 1995. V. № 11. P. 1207–1210.
60. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. *RET/PTC* oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 2. P. 287–294.
61. Sugg S.L., Ezzat Sh., Rosen I.B. et al. Distinct multiple *RET/PTC* gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 11. P. 4116–4122.
62. Corvi R., Martinez-Alfaro M., Harach H.R. et al. Frequent *RET* rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization // Lab. Invest. 2001. Vol. 81. № 12. P. 1639–1645.
63. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
64. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Генные маркеры раков щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и современное состояние проблемы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 2. С. 117–135.
65. Friedenreich C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies // Epidemiology. 1993. Vol. 4. № 4. P. 295–302.
66. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
67. Friedenreich C.M. Commentary: Improving pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 2002. Vol. 31. № 1. P. 86–87.
68. Bravata D.M., Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis // Eval. Health Prof. 2001. Vol. 24. № 2. P. 218–230.
69. Bonassi S., Norppa H., Ceppi M. et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22358 subjects in 11 countries // Carcinogenesis. 2008. Vol. 29. № 6. P. 1178–1183.
70. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // Brit. Med. J. 2003. Vol. 327. № 7414. P. 557–560.
71. Di Cristofaro J., Vasko V., Savchenko V. *RET/PTC1* and *RET/PTC3* in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients // Endocr. Relat. Cancer. 2005. Vol. 12. № 1. P. 173–183.
72. Davidescu D., Iacob O. Thyroid cancer incidence after Chernobyl accident in Eastern Romania // International Journal of Radiation Medicine (Kiev). 2004. Vol. 6. № 1–4. P. 30–37.
73. Cardis E., Krewski D., Boniol M. et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 119. № 6. P. 1224–1235.
74. Ameziane-El-Hassani R., Boufraquech M., Lagente-Chevallier O. et al. Role of H_2O_2 in *RET/PTC1* chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells // Cancer Res. 2010. Vol. 70. № 10. P. 4123–4132.
75. Gandhi M., Dillon L.W., Pramanik S. et al. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic *RET/PTC* rearrangements in human thyroid cells // Oncogene. 2010. Vol. 29. № 15. P. 2272–2280.
76. Evdokimova V., Gandhi M., Rayapureddi J. et al. Formation of carcinogenic chromosomal rearrangements in human thyroid cells after induction of double-strand DNA breaks by restriction endonucleases // Endocr. Relat. Cancer. 2012. Vol. 19. № 3. P. 271–281.
77. Chen A.Y., Jemal A., Ward E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005 // Cancer. 2009. Vol. 115. № 16. P. 3801–3807.
78. Blomberg M., Feldt-Rasmussen U., Andersen K.K., Kjaer S.K. Thyroid cancer in Denmark 1943–2008, before and after iodine supplementation // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131. № 10. P. 2360–2366.
79. Santoro M., Carlomagno F., Hay I.D. et al. *RET* oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 89. № 5. P. 1517–1522.
80. Mayr B., Brabant G., Goretzki P. et al. *ret/PTC-1*, *-2*, and *-3* oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 4. P. 1306–1367.
81. Soares P., Fonseca E., Wynford-Thomas D., Sobrinho-Simoes M. Sporadic *ret*-rearranged papillary carcinoma of the thyroid: a subset of slow growing, less aggressive thyroid neoplasms? // J. Pathol. 1998. Vol. 185. № 1. P. 71–78.

82. Tallini G., Santoro M., Helie M. et al. *RET/PTC* oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 2. P. 287–294.
83. Mochizuki K., Kondo T., Nakazawa T. et al. *RET* rearrangements and BRAF mutation in undifferentiated thyroid carcinomas having papillary carcinoma components // Histopathology. 2010. Vol. 57. № 3. P. 444–450.
84. Haymart M.R. Understanding the relationship between age and thyroid cancer // Oncologist. 2009. Vol. 14. № 3. P. 216–221.
85. Learoyd D.L., Messina M., Zedenius J. et al. *RET/PTC* and *RET* tyrosine kinase expression in adult papillary thyroid carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 10. P. 3631–3635.
86. Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. *RET/PTC* rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 7. P. 3211–3216.
87. Basolo F., Molinaro E., Agate L. et al. *RET* protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145. № 5. P. 599–604.
88. Puxeddu E., Moretti S., Giannico A. et al. *RET/PTC* activation does not influence clinical and pathological features of adult papillary thyroid carcinomas // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 148. № 5. P. 505–513.
89. Brzezianska E., Karbownik M., Migdalska-Sek M. et al. Molecular analysis of the *RET* and *NTRK1* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population // Mutat. Res. 2006. Vol. 599. № 1–2. P. 26–35.
90. Moses W., Weng J., Khanafshar E. et al. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation // J. Surg. Res. 2010. Vol. 160. № 2. P. 179–183.
91. Rao P.J., Vardhini N.V., Parvathi M.V. et al. Prevalence of *RET/PTC1* and *RET/PTC3* gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. № 10. P. 9539–9548.
92. Bongarzone I., Fugazzola L., Vigneri P. et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes *ret* and *NTRK1* in papillary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. № 5. P. 2006–2009.
93. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of *RET* oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children // Cancer Res. 1997. Vol. 57. № 9. P. 1690–1694.
94. Fenton C.L., Lukes Y., Nicholson D. et al. The *RET/PTC* mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 3. P. 1170–1175.
95. Wiench M., Wloch J., Oczko M. et al. Rearrangement of the *RET* gene in papillary thyroid carcinoma // Wiad. Lek. 2001. Vol. 54. Suppl 1. P. 64–71.
96. Nakazawa T., Kondo T., Kobayashi Y. et al. *RET* gene rearrangements (*RET/PTC1* and *RET/PTC3*) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan) // Cancer. 2005. Vol. 104. № 5. P. 943–951.
97. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors // J. Cancer Epidemiol. 2013. Article ID 965212, 10 pp.
98. Holm L., Dahlqvist I., Israelsson A., Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study // N. Engl. J. Med. 1980. Vol. 303. № 4. P. 188–191.
99. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // Radiat. Res. 2001. 156. № 1. P. 61–70.
100. Hall P., Mattsson A., Boice J.D. Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 // Radiat. Res. 1996. 145. № 1. P. 86–92.
101. Holm L.-E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ¹³¹I // Acta Oncol. 2006. 45. № 8. P. 1037–1040.
102. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. New York. 2013. P. 1–268.
103. Boice J.D., Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl // JAMA. 2006. Vol. 295. № 9. P. 1060–1062.
104. Martin C.J., Sutton D.G., West C.M., Wright E.G. The radiobiology/radiation protection interface in healthcare // J. Radiol. Prot. 2009. 29. № 2A. P. A1–A20.
105. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. United Nations. New York. 2015. 86 pp.
106. Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl disaster and LNT // Dose Response. 2010. Vol. 8. № 2. P. 148–171.
107. Ильин Л.А. Регламенты радиационного воздействия, лучевые нагрузки на население и медицинские последствия Чернобыльской аварии // Мед. радиол. 1991. Т. 36. № 12. С. 9–18.
108. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. — М.: ALARA Limited, 1996. 474 с.
109. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. 3-е изд. — М.: Высш. шк., 1988. 424 с.
110. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии человека в конце XX столетия // Радиационная биология. Радиозэкология. 1997. Т. 37. № 4. С. 488–493.

Поступила: 04.02.2016

Принята к опубликованию: 03.02.2016

А.Н. Гребенюк^{1,2}, Н.И. Заргарова¹, А.Ю. Кондаков¹, В.И. Легеза¹

МОДЕЛИРОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ОБЩИМ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЕМ И РЕНТГЕНОВСКИМ ОЖОГОМ КОЖИ, В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ

A.N. Grebenyuk^{1,2}, N.I. Zargarova¹, A.Y. Kondakov¹, V.I. Legeza¹

Modeling of the Combined Radiation Injury Caused by the Total Whole Body Gamma-Irradiation and Local X-Ray Burn of Skin in Experiments on Rats

РЕФЕРАТ

Цель: Моделирование сочетанного радиационного поражения, обусловленного общим гамма-облучением всего тела и местным лучевым ожогом III-б степени тяжести от воздействия рентгеновского излучения, в эксперименте на крысах.

Материал и методы: Моделирование сочетанного радиационного поражения использовали 180 белых беспородных крыс-самцов массой 180–200 г. Общее облучение осуществляли с помощью источника γ -излучения ^{137}Cs ; животных облучали в дозах 5,0; 6,0; 6,5 и 6,75 Гр при мощности дозы 1,37 Гр/мин. Моделирование глубоких лучевых ожогов III-б степени проводили на рентгенотерапевтической установке РУМ-17 при напряжении на рентгеновской трубке 250 кВп, анодном токе 15 мА, кожно-фокусном расстоянии 25 см, без фильтров, при мощности дозы 3,3 Гр/мин. Рентгеновский ожог площадью 10 % поверхности тела наносили на область спины животного. Физическую защиту подлежащих органов и тканей от рентгеновского излучения осуществляли свинцовой пластиной, введенной под облучаемый участок кожи спины лабораторного животного, а защиту тела от рассеянного ионизирующего излучения проводили с использованием свинцового экрана.

Результаты: Установлено, что общее γ -облучение крыс в диапазоне доз от 5,0 до 6,75 Гр сопровождается гибелью 10–60 % животных в сроки, характерные для костномозговой формы острого лучевого синдрома. Рентгеновское облучение кожи спины в дозе 60 Гр на площади 10 % поверхности тела способствует увеличению летальности totally облученных крыс в среднем на 40 %. Общее γ -облучение, в свою очередь, значительно (в 1,5–1,7 раза) увеличивает период заживления местного радиационного поражения у крыс.

На основании полученных данных предложена экспериментальная модель сочетанного радиационного поражения, включающая общее γ -облучение крыс в дозе 5 Гр с последующим рентгеновским облучением кожи спины на площади 10 % поверхности тела в дозе 60 Гр. Использование указанной модели позволяет воспроизвести как клинику острого лучевого синдрома, так и динамику деструктивных и репаративных процессов в коже, характерную для глубокого лучевого ожога у человека; при этом наблюдаются типичные для сочетанного поражения проявления феномена взаимногоотягощения.

Вывод: Полученные данные позволяют рекомендовать разработанную модель для скрининга средств консервативного лечения сочетанных радиационных поражений.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, сочетанное радиационное поражение, γ -облучение, рентгеновский ожог кожи, взаимноеотягощение, крысы

ABSTRACT

Purpose: Modeling of the combined radiation injury caused by the total whole body γ -irradiation and deep local radiation burn from X-ray irradiation in experiment on rats.

Material and methods: 180 males of white inbred rats weighing 180–200 g were used for modeling of the combined radiation injury. The total whole body irradiation carried out by γ -radiation source of ^{137}Cs , animal irradiated in doses 5.0; 6.0; 6.5 and 6.75 Gy at the dose power 1.37 Gy/min. The roentgen-therapeutic device RUM-17 was used for modeling of deep local radiation burns at a tension on a X-ray tube of 250 kVp, anode current 15 mA, skin focal length 25 cm, without filters, at the power of dose 3.3 Gy/min.

The X-ray burn of 10 % of the surface of the body was applied on the area of the animal's back. Physical protection of the subject bodies and fabrics against X-ray irradiation was carried out by the lead plate entered under the irradiated site of the skin at the back of a laboratory animal, and protection of a body against γ -irradiation was carried out by the lead screen.

Results: It is established that the total whole body γ -irradiation of rats varies in the range of doses from 5.0 to 6.75 Gy is followed by death of 10–60 % of animals from acute radiation syndrome.

X-ray irradiation of skin of a back in a dose 60 Gy on the area of 10 % of a surface of a body promotes the increase in a lethality of total irradiated rats on average for 40 %. The total γ -irradiation, in turn, was considerable (by 1.5–1.7 times) increased the period of healing of local radiation burn at rats.

On the basis of the obtained data the experimental model of the combined radiation injury, including the total whole body γ -irradiation of rats in a dose of 5 Gy with the local X-ray irradiation of skin of a back on the area of 10 % of a surface of a body in a dose of 60 Gy was offered. The use of the specified model allows to reproduce both clinic of acute radiation syndrome and dynamics of destructive and reparative processes in skin with deep local radiation burn; thus manifestations of a phenomenon of mutual burdening, typical for the combined injuries, are observed.

Conclusion: The obtained data allows to recommend the developed model for screening of means of conservative treatment of the combined radiation injury.

Key words: experimental modeling, combined radiation injury, γ -irradiation, X-ray, burn of skin, mutual burdening, rats

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² Специальная и медицинская техника, Санкт-Петербург.
E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

² Special and Medical Equipment, St. Petersburg, Russia.
E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Введение

В соответствии с существующей терминологией [1] сочетанные радиационные поражения (СРП) представляют собой результат одновременного или последовательного воздействия внешнего излучения и (или) аппликации на кожу и слизистые оболочки радионуклидов, их поступления внутрь организма через органы дыхания и пищеварения, а также через раневые и ожоговые поверхности. К числу наиболее тяжелых вариантов СРП относятся комбинации внешнего облучения и местные радиационные поражения (МЛП), прежде всего лучевые ожоги кожи [2, 3].

В литературе подробно описаны массовые случаи СРП у жителей Маршалловых островов, подвергшихся воздействию γ - β -излучения вследствие выпадения радиоактивных осадков, вызванных испытанием США термоядерного оружия [4], у пострадавших при авариях на советских атомных подводных лодках [5], а также у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [6, 7].

Особенно тяжелым течением отличались СРП у пострадавших в результате Чернобыльской трагедии, когда внешнее облучение сочеталось с глубокими радиационными ожогами кожи [8, 9]. Даже в условиях комплексного применения самых эффективных (на тот период времени) противолучевых средств и методов лечения летальность у таких пострадавших была весьма высокой, что свидетельствует о необходимости поиска новых эффективных средств лечения СРП.

К числу важных, а по сути необходимых, условий успешности проведения таких исследований на доклиническом этапе относится наличие адекватных экспериментальных моделей СРП, соответствующих следующим основным требованиям. Первым и главным из них является возможность в опытах на лабораторных животных достаточно надежно воспроизводить основные клинические проявления и патогенетические механизмы развития компонентов поражения человека. Во-вторых, все количественные параметры модели должны быть доступны для надежного и достаточно простого измерения и легко воспроизводимы. И, наконец, модель должна быть экономически доступной и пригодной в этом плане для широкого скрининга лекарственных средств. Разработка такой модели и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 180 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, выдержанных в течение 2 нед в карантине в условиях стандартного питания. Выбор крыс для исследования был обусловлен тем, что строение отдельных слоев кожи у животных

этого вида, сроки клеточного обновления и реакция на радиационное воздействие близки к коже человека [10–12]. Исследования выполнены в соответствии с требованиями правил проведения работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите, изложенной в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) [13].

Общее облучение животных осуществляли с помощью источника гамма-излучения ^{137}Cs . Дозы γ -облучения составляли 5,0; 6,0; 6,5 и 6,75 Гр при мощности дозы 1,37 Гр/мин.

Для моделирования глубоких лучевых ожогов кожи использовали стандартный рентгенотерапевтический аппарат РУМ-17, предназначенный для проведения средней и глубокой лучевой терапии методом статического облучения. Облучение осуществляли при постоянном напряжении на рентгеновской трубке 250 кВп, номинальном анодном токе 15 мА. Минимальное расстояние между трубкой аппарата и телом животного составляло 25 см, что позволяло помещать его и защитные приспособления под облучательную установку. Для достижения максимальной дозы на кожу облучение осуществляли без использования фильтров. Доза местного облучения кожи составляла 60 Гр, мощность дозы – 3,3 Гр/мин. Как показано нами ранее [14], рентгеновское облучение с такими параметрами вызывает в коже развитие лучевого ожога III-б степени с полным некрозом поверхностных участков дермы и придатков кожи, при этом нижняя граница зоны некроза не выходит за рамки сетчатого слоя, располагаясь в верхней трети дермы.

Площадь облучаемого участка кожи составляла 10 % поверхности тела. Для предотвращения облучения внутренних тканей и органов под кожу облучаемого участка спины животного вводили и фиксировали свинцовый экран толщиной 2 мм, шириной 35 мм, длиной 120 мм. После облучения пластину извлекали и рану ушивали. Контрольные эксперименты с наблюдением за необлученными животными, которым под кожу спины временно (на 15 мин) имплантировали свинцовую пластину, показали, что общее состояние крыс не изменялось, раневой процесс протекал без осложнений.

Для защиты тела животного от рассеянного ионизирующего излучения применяли свинцовый экран толщиной 5 мм, с прорезью размером 35 × 120 мм, обеспечивающий возможность локального облучения депилированного участка кожи спины. Более подробно техника локального рентгеновского ожога кожи описана ранее [14].

В ходе эксперимента оценивали визуальные признаки формирования (деструктивная фаза) и заживления (репаративная фаза) локального лучевого поражения кожи [15]. В деструктивную фазу отмечали

сроки появления эритемы и формирования струпа, определяли продолжительность периода экссудации. В репаративную фазу регистрировали сроки отслоения струпа и определяли продолжительность периода заживления.

Скорость заживления раневой поверхности определяли по формуле Л.Н. Поповой [16]:

$$\frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T},$$

где S — площадь лучевого ожога на срок формирования струпа, мм²; S_n — площадь лучевого ожога при данном измерении, мм²; T — интервал времени между измерениями, сут.

Степень лучевых повреждений кожи оценивали по существующей классификации [17]. Учитывали летальность облученных животных и продолжительность их жизни в течение 30 сут после радиационного воздействия, а также динамику изменений количества лейкоцитов в периферической крови по стандартной методике [18].

Результаты исследования подвергали стандартному статистическому анализу с расчетом среднего значения и ошибки средней. Оценку различий данных, полученных при анализе выборок малого объема, проводили непараметрическими методами с использованием критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали (табл. 1), что после общего γ -облучения в минимальной из исследованных доз (5 Гр) 30-суточная выживаемость крыс составила 90 %. По мере увеличения дозы выживаемость облученных крыс неуклонно снижалась, доза 6,75 Гр вызывала гибель уже почти 60 % животных.

Рентгеновский ожог 10 % кожи у тотально облученных крыс способствовал снижению их выживаемости (по сравнению с группой «контроль облучения») в среднем на 40 % независимо от использованной дозы общего радиационного воздействия. $СД_{50/30}$ у животных, подвергнутых сочетанному ра-

Таблица 1

Влияние местного рентгеновского облучения кожи в дозе 60 Гр на 300-суточную выживаемость крыс, подвергнутых общему γ -облучению в различных дозах ($X \pm m_x$, $n = 12$ в каждой группе)

Доза облучения, Гр	Условия эксперимента	Выживаемость		Продолжительность жизни павших животных, сут
		абс. ед.	%	
5,0	контроль облучения	11	90 $\pm$ 8	10 $\pm$ 5
	СРП	6	50 $\pm$ 15	17 $\pm$ 7
6,0	контроль облучения	8	75 $\pm$ 13	18 $\pm$ 6
	СРП	4	33 $\pm$ 15	15 $\pm$ 5
6,5	контроль облучения	7	58 $\pm$ 15	16 $\pm$ 7
	СРП	2	17 $\pm$ 13	14 $\pm$ 6
6,75	контроль облучения	5	42 $\pm$ 15	15 $\pm$ 8
	СРП	0	0 $\pm$ 8	13 $\pm$ 6

Примечание:

* — различия достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,05$

диационному поражению, снижалась по сравнению с группой «контроль облучения» в 1,3 раза.

Как при самостоятельном γ -облучении, так и в условиях СРП гибель павших животных отмечалась спустя 10–20 сут после начала эксперимента, т.е. в сроки, характерные для костномозговой формы острого радиационного синдрома у грызунов [19]. Этот вывод подтверждается данными гематологических исследований: количество лейкоцитов в крови животных, облученных в минимальной из исследованных доз (5 Гр), снижалось в 8 раз и к 30 сут эксперимента составляло не более 60 % от исходного уровня.

Как видно из табл. 1, отягощающее действие местного облучения на течение радиационного поражения, вызванного общим γ -воздействием, наблюдалась уже при минимальной из использованных доз (5 Гр), что позволило использовать последнюю в качестве одного из компонентов экспериментальной модели СРП. В этой связи влияние общего облучения на динамику процессов формирования и заживления глубокого лучевого ожога оценивали с использованием модели, включающей тотальное γ -облучение

Таблица 2

Влияние общего γ -облучения в различных дозах на динамику клинического течения поражения кожи у крыс, подвергнутых местному рентгеновскому облучению в дозе 60 Гр ($X \pm m_x$, $n = 12$ в каждой группе)

Доза общего облучения, Гр	Длительность деструктивных процессов			Длительность репаративных процессов		
	Латентный период эритемы, сут	Период экссудации, сут	Срок формирования струпа, сут	Срок отслоения струпа, сут	Период заживления, сут	Скорость заживления, % сут ⁻¹
0 (контроль облучения)	7,3 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,2	13,2 $\pm$ 0,5	60,5 $\pm$ 2,8	47,1 $\pm$ 3,0	2,2 $\pm$ 0,2
5,0	7,5 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,7	13,0 $\pm$ 0,6	79,0 $\pm$ 10,3*	67,0 $\pm$ 5,8*	1,6 $\pm$ 0,3*

Примечание:

* — различия достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,05$

в дозе 5 Гр и местное воздействие рентгеновского излучения в дозе 60 Гр. При таком варианте СРП наблюдается, с одной стороны, достаточно высокая летальность (50 %), с другой — количество выживающих крыс позволяет получить адекватное представление о динамике деструктивной и репаративной фаз лучевого ожога кожи [11, 20].

Как видно из табл. 2, продолжительность деструктивного периода в облученной коже как при сочетанном, так и при местном радиационном поражении была практически одинаковой. В то же время на процессы, протекающие в репаративном периоде, общее облучение оказывало весьма существенное влияние. Так, под действием общего γ -облучения

в дозе 5 Гр период заживления ожога увеличивался почти в 1,5 раза, а скорость заживления раны, соответственно, на 30 %. Эти различия отчетливо видны на рис. 1.

Таким образом, на основе разработанной экспериментальной модели сочетанного радиационного поражения (общее γ - и местное рентгеновское облучение крыс) показано наличие феномена взаимного отягощения при данном варианте радиационной патологии. Феномен проявляется повышением летальности и более выраженным процессом угнетения процессов репарации местного радиационного поражения по сравнению с изолированными (самостоятельными) компонентами СРП.

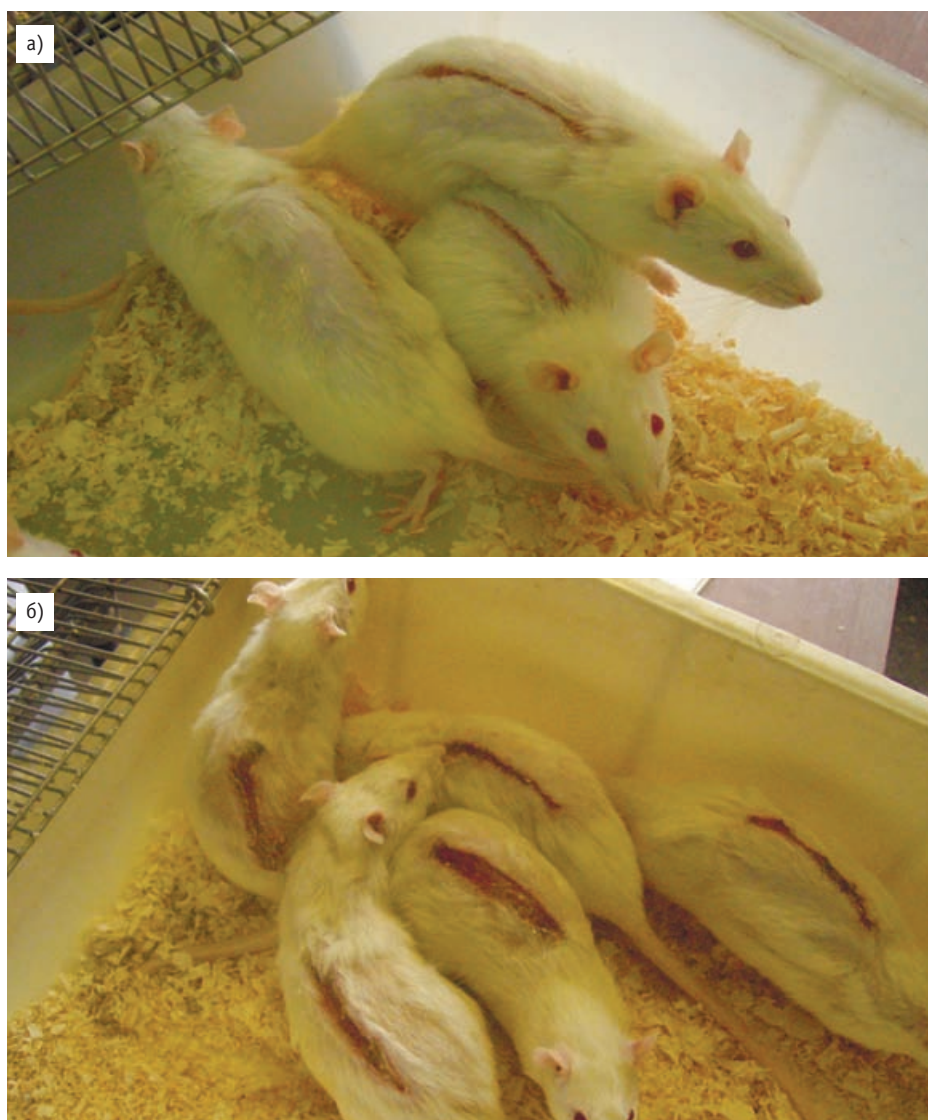


Рис. 1. Различия в динамике заживления глубоких лучевых ожогов у животных при местном лучевом поражении (а) и сочетанном радиационном поражении (б)

а) 55 сут после облучения кожи в дозе 60 Гр (изолированный лучевой ожог);
б) 55 сут после облучения кожи в дозе 60 Гр и общего гамма-облучения в дозе 4 Гр

Заключение

Установлено, что моделирование СРП, включающих общее облучение и глубокий лучевой ожог, может быть осуществлено путем последовательного радиационного воздействия на крыс сначала общего γ -облучения в дозе 5 Гр, а затем местного облучения кожи спины на площади 10 % поверхности тела от рентгеновского излучения в дозе 60 Гр. Защиту тела животных от рассеянного рентгеновского излучения осуществляют применением свинцового экрана с линейной прорезью, позволяющей проводить локальное облучение депилированного участка кожи спины. Защиту подлежащих органов и тканей осуществляют путем применения свинцовой пластины, которую хирургическим путем имплантируют под кожу животных на время облучения.

Предлагаемый способ моделирования позволяет воспроизводить в эксперименте на крысах одинаковые по степени тяжести острую лучевую болезнь и глубокие лучевые ожоги; изучать влияние площади и степени поражения кожи на течение и исходы СРП в зависимости от выбранных доз общего облучения; воспроизводить основные клинические проявления СРП, в т.ч. феномен взаимного отягощения; проводить доклиническую оценку эффективности противолучевых и ранозаживляющих средств, предназначенных для профилактики и лечения глубоких радиационных поражений кожи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н. Радиобиология, радиационная физиология и медицина. — Воронеж: ИПЦ «Научная книга». 2013. 152 с.
2. Барабанова А.В. Местные лучевые поражения кожи // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 5. С. 79–84.
3. Meineke V. The role of damage to the cutaneous system in radiation-induced multi-organ failure // Br. J. Radiol., 2005. Vol. 27. Suppl. P. 85–99.
4. Изучение последствий ядерных взрывов. Пер. с англ. — М.: Медицина. 1964. 479 с.
5. Гогин Е.Е., Емельяненко В.М., Бенецкий Б.А. и соавт. Сочетанные радиационные поражения. — М.: ППО «Известия». 2000. 240 с.
6. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. в 4 томах. Т. II. Радиационные поражения человека. — М.: ИздАТ. 2001. 432 с.
7. Barabanova A.J. Local Radiation Injury // In: Medical Management of Radiation Accidents. Eds. by I.A. Gusev, A.K. Guskova, F.A. Mettler. 2nd ed. — Boca Raton. FL: CRC Press. 2001. P. 223–240.
8. Гуськова А.К. Острые эффекты облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1987. Т. 32. № 12. С. 3–18.
9. Gottlöber P., Steinert M., Weiss M. et al. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident // Radiat. Res. 2001. Vol. 155. № 3. P. 409–416.
10. Ковешенко Ю.Н. Кожа человека. Том 1. — М.: Медицина. 2006. 360 с.
11. Hopewell J.W. The skin: its structure and response to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol., 1990. Vol. 57. № 4. P. 751–773.
12. Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M. et al. ICRP Publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // Ann. ICRP. 2012. Vol. 41. № 1–2. P. 1–322.
13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Rus—LASA. «НП Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». — СПб. 2012. 48 с.
14. Заргарова Н.И., Владимирова О.О., Легеза В.И., Гребенюк А.Н. Моделирование глубоких поражений кожи в эксперименте на крысах // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 3. С. 5–11.
15. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи. — М.: Медицина. 1975. 193 с.
16. Раны и раневая инфекция. Под ред. М.И. Кузина. Б.М. Костюченко. — М.: Медицина. 1990. 592 с.
17. Диагностика и лечение ожогов в лечебных учреждениях Вооруженных Сил. Метод. рекомендации. — М.: Воениздат. 1992. 5 с.
18. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. Под ред. Е.А. Кост. — М.: Медицина. 1968. 436 с.
19. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций. Пер. с англ. — М.: Атомиздат. 1971. 316 с.
20. Liu X., Liu J.Z., Zhang E. et al. Impaired wound healing after local soft X-ray irradiation in rat skin: time course study of pathology. proliferation. cell cycle. and apoptosis // J. Trauma. 2005. Vol. 59. № 3. P. 682–690.

Поступила: 18.12.2015

Принята к публикации 12.02.2016

А.А. Вайнсон, В.В. Мещерикова, С.И. Ткачев

РАДИО-ТЕРМОМОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ, ГЕМЗАРА И ТАКСАНОВ ДЛЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

A.A. Wainson, V.V. Mescherikova, S.I. Tkachev

Radio-thermomodifying Effects of Cisplatin, Gemzar and Paclitaxel on Tumor Cells *in vitro*

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Изучить величины модификации лучевого, гипертермического и термолучевого поражения опухолевых клеток под воздействием одновременно применяемых в ведущих онкологических клиниках химиотерапевтических препаратов — цисплатины, гемзара и паклитакселя.

Материал и методы: Суспензии трансформированных клеток V-79 китайского хомячка и опухолевых клеток линии SCC7 мышей подвергали гамма-облучению и/или кратковременному гипертермическому воздействию (42 или 43 °C, 30 мин) на фоне воздействия одного из препаратов, после чего определяли величину радио-термомодификации по выживаемости (снижению клоногенной способности) клеток или по степени угнетения их роста.

Результаты: Цисплатин в концентрации 1 мкг/мл в среде с клетками линии V-79 сам по себе снизил их выживаемость на 20 %. При этом цисплатин усилил поражение клеток при гамма-облучении с фактором изменения дозы (ФИД) $\approx 1,4$, а в отношении гипертермического воздействия (42 °C, 30 мин, выживаемость клеток после одной гипертермии снижается в 1,14 раза) проявил только аддитивность. Гемзар (3 мкг/мл) сам по себе снижает выживаемость клеток SCC7 примерно на 15 %. При этой концентрации гемзар существенно, в 1,68 раза, усилил лучевое поражение клеток, т.е. из трёх изученных препаратов обладает наиболее выраженным радиомодифицирующим действием. Гипертермия в данных экспериментах усилила воздействие облучения менее чем на 10 % (в 1,07 раза). Усиление гемзаром поражения клеток от облучения с последующей гипертермией достигло величины 1,8. Модифицирующий эффект паклитакселя оценивали на клетках SCC7 по подавлению роста клеточной популяции. Паклитаксель (0,068 мкМ) усилил эффект облучения в 1,3 раза, эффект гипертермии (43 °C, 30 мин) — в 1,1 раза (в то время как само гипертермическое воздействие усилило лучевое поражение клеток по этому критерию в 1,4 раза). При облучении клеток небольшой эффект самого воздействия препарата на клетки реализуется в виде повышения до 1,58 раза усиления их поражения по сравнению с эффектом только облучения.

Заключение: Полученные данные показывают, что при совместном применении лучевой/термолучевой и химиотерапии опухолей эффект поражения злокачественных клеток превышает аддитивный эффект этих воздействий. Наибольшим радиомодифицирующим эффектом обладает гемзар. Вместе с тем остается важным вопрос о безопасности использования данных комбинаций противоопухолевых агентов, что требует изучения их воздействия на нормальные ткани.

Ключевые слова: клетки SCC7 и V-79, гамма-облучение, гипертермическое воздействие, цисплатин, гемзар, паклитаксель

Purpose: To study the modification of radiation, hyperthermic and radio-hyperthermic damage of tumor cells *in vitro* by chemotherapeutic agents — cisplatin, gemzar and paclitaxel.

Material and methods: SCC7 and V-79 cells in suspension were gamma-irradiated or treated with hyperthermia (42 °C, 30 min) in the presence of one of these compounds. The radio- or thermomodifying effects were estimated according to the decrease in cell clonogenicity of suppression of their growth.

Results: Cisplatin, 1 µg/ml, itself decreased V-79 cell survival by 20 %. It increased the effect of gamma-radiation on clonogenicity with dose modification factor (DMF) ≈ 1.4 , and had only additive effect for hyperthermic treatment (42 or 43 °C, 30 min), which itself decreased clonogenicity by 1.14 times. Gemzar (3 µg/ml) was tested on SCC7 cells, itself decreasing cell clonogenicity by 1.15 times. At this concentration gemzar substantially increased radiation damage, decreasing cell clonogenicity by 1.68 times. The DMF of hyperthermic treatment after radiation was only 1.07. The loss of cell clonogenicity in case of irradiation and following hyperthermia was increased by gemzar with DMF 1.8. The modifying effect of paclitaxel was studied also on SCC7 cells, but using suppression of cell growth as an end-point. At the concentration 0,068 µM paclitaxel diminished cell growth by 20 %, increased the effect of radiation with DMF = 1.3 and effect of hyperthermia by 10 %. Hyperthermic treatment (43 °C, 30 min) itself increased the effect of radiation with DMF=1.4. Due to its own effect on the cell growth and modification of radiosensitivity, the outcome of cell irradiation in the presence of paclitaxel was 1.58 times (DMF) larger than the effect of radiation alone.

Conclusion: These data demonstrates that the combined effect of radio-thermoradiotherapy and chemotherapy of tumors exceeds the additive effect of these three modalities. The largest modifying effect is shown by gemzar, and this corresponds to the data of other investigators. It is also essential to estimate the degree of chemotherapeutic radio-thermotreatment's modification for different normal tissues and cells.

Key words: V-79 and SCC7 cells, gamma-radiation, hyperthermia, cisplatin, gemzar, paclitaxel

Введение

В настоящее время при лучевой терапии опухолей, а в РОНЦ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ и ряде зарубежных университетских клиник — и при лучевой терапии с последующей гипертермией, — для повышения эффективности воздействия на злокачествен-

ные клетки используются химиотерапевтические препараты, в частности препараты платины, гемцитабин и таксаны. В настоящем исследовании были оценены величины радио- и термомодифицирующего эффектов этих препаратов как дополнительных к самостоятельному эффекту этих препаратов в отно-

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва. E-mail: wainson@ronc.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: wainson@ronc.ru

шении злокачественных клеток. Для ряда химиотерапевтических препаратов известно, что при их сочетании с ионизирующим излучением эффект поражения клеток чаще всего является аддитивным, но для некоторых эффект превышает аддитивный, т.е. препараты могут рассматриваться как радиосенсибилизаторы [1, 2]. В отличие от совместного действия с облучением, модифицирующее действие химиотерапевтических агентов при использовании гипертермии (повышении температуры до 42–43 °С на 30 мин – 1 ч) экспериментально изучено существенно меньше, хотя и используется в клинике [3–6]. Знание величин радио- и термомодифицирующих эффектов препаратов указанных групп полезно для оптимизации их использования при термолучевой терапии опухолей с позиций получения как наибольшего противоопухолевого эффекта, так и знания степени необходимого снижения подводимой дозы ионизирующего излучения для уменьшения поражения попадающих в зону облучения критических нормальных тканей.

Материал и методы

Работа выполнена с использованием трансформированных клеток V-79 китайского хомячка и клеток плоскоклеточной карциномы линии SCC7 мышей. Клетки культивировали на среде DMEM/F12 или RPMI-1640 с добавлением 10 % фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Для облучения клеток использовали гамма-терапевтический аппарат АГАТ-Р с источником ⁶⁰Со. Вследствие распада источника мощность дозы за период проведения работы изменилась с 0,30 Гр/мин в 2013 г. до 0,22 Гр/мин в 2015 г. Гипертермию путем прогрева клеток при 42–43 °С в течение 30 мин проводили в водяных ультратермостатах TW-2. Методы постановки такого рода экспериментов описаны нами ранее [7].

Работу провели со следующими химиотерапевтическими агентами: препараты платины – цисплатин производства РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (далее – ЦП), гемцитабин – гемзар производства Lilly (далее – ГЗ), таксаны – паклитаксель производства ЛЭНС-ФАРМ (далее – ПТ).

Использовали несколько вариантов оценки поражения клеток при действии указанных факторов. При оценке воздействия ЦП оценивали снижение клоногенной способности клеток V-79, при оценке воздействия ГЗ – клеток SCC7. Клетки облучали и/или прогревали в виде суспензии, содержащей около 0,5 млн клеток/мл, используя пробирки Эппендорф. Химиотерапевтические препараты вводили в суспензию до начала облучения/прогрева. Через 15 мин – 1,5 ч после завершения облучения суспензию клеток разводили питательной средой до 200 – 40 клеток/мл (в зависимости от используемой дозы излучения), что

приводило к соответствующему снижению концентрации препарата. Полученные суспензии далее разливали по 5 мл по чашкам Петри диаметром 60 мм; выросшие колонии подсчитывали на 8–10-е сутки.

При оценке воздействия ПТ использовали критерий угнетения роста клеток SCC7. Суспензию клеток (2000 клеток в 0,2 мл среды) с добавленным в неё ПТ в разных концентрациях рассеивали по лункам 96-луночных планшетов – по одному планшету на каждый вид и дозу воздействия, и спустя 3 ч планшеты подвергали облучению, воздействию гипертермии (планшеты в полиэтиленовых пакетах полностью погружали в ванны ультратермостатов) или последовательному воздействию обоих агентов. После 3–4 сут культивирования в лунки вводили по 20 мкл раствора резазурина (13 мкг/мл фосфатного буфера), и через 2–5 ч измеряли экстинкцию при 535 и 590 нм на приборе Униплан, по результатам которой оценивали степень конверсии красителя, отражающую метаболическую активность находящихся в лунке клеток, которая, в свою очередь, пропорциональна их количеству (этот тест – аналог широко известного теста МТТ) [8]. Подавление роста клеточной популяции соответствует степени снижения метаболической конверсии резазурина.

Результаты и обсуждение

Цисплатин (ЦП). Вначале была определена концентрация препарата, которая за избранное время воздействия 3 ч на клетки V-79 приводила бы к небольшому снижению способности к клонообразованию, чтобы при совместном использовании ЦП с облучением и гипертермией комбинированный эффект не приводил к почти полному подавлению выживаемости клеток, что делало бы затруднительным количественную оценку эффекта. Величина CE_{50} (концентрация ЦП, при которой происходит гибель 50 % клеток) при экспозиции в течение 3 ч в разных опытах находилась в пределах 3–5 мкг/мл. Для основных экспериментов была избрана концентрация 1 мкг/мл, при которой клетки инкубировали 1–1,5 ч до и 2–1,5 ч после облучения/гипертермии. При экспозиции в 3 ч ЦП сам по себе снизил выживаемость клеток V-79 на 20 % (рис. 1, кривая ЦП+Обл в точке 0 Гр, т.е. клетки в присутствии ЦП не подвергали никакому дополнительному воздействию). При гамма-облучении клеток ЦП незначительно усилил их поражение, т.е. несколько увеличил наклон кривой ЦП+Обл по сравнению с наклоном кривой для одного облучения (Обл). Фактор изменения дозы (ФИД) облучения, т.е. дозы, приводящей к одинаковому снижению выживаемости клеток при облучении без препарата и в присутствии ЦП в среде, равен ~1,4.

Гипертермическое воздействие при этом проявило только аддитивность по отношению к действию облучения, на что указывает одинаковый наклон кривых ЦП+Обл+ГТ и ЦП+Обл.

В отношении гипертермического воздействия модифицирующий эффект ЦП оказался незначительным, дополнительно снижая выживаемость клеток примерно в 1,14 раза (см. также табл. 1). Заметим, что из-за логарифмической зависимости степени поражения клеток от дозы гамма-облучения сравнительно небольшой эффект воздействия на необлученные клетки ЦП+ГТ (20 % снижение выживаемости от ЦП + 10 % снижение выживаемости от ГТ) при их воздействии вместе с облучением реализуется в виде значительного усиления общего эффекта – при дозе облучения в 12 Гр происходит трёхкратное снижение выживаемости клеток по сравнению с последствиями одного облучения. Сравнение эквивалентных по эффекту доз лучевого воздействия показывает равен-

Таблица 1

Величины фактора изменения дозы (ФИД) кривых выживаемости клеток V-79 после гамма-облучения с ЦП (1 мкг/мл) и последующей гипертермии (42 °С, 30 мин)

	Доза, снижающая выживаемость клеток до 20 % от исходной, Гр	ФИД
Облучение	16	Принято за 1
Облучение+ГТ	14	1,14
ЦП+Облучение	11	1,51
ЦП+Облучение+ГТ	9,5	1,68

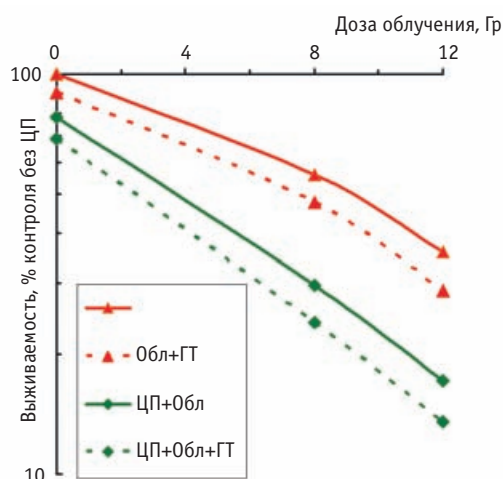


Рис. 1. Выживаемость (способность к клонообразованию) клеток V-79 после гамма-облучения (Обл) на фоне введения в среду цисплатина (ЦП, 1 мкг/мл), облучения с последующей ГТ, а также воздействия ЦП при облучении и гипертермии (42 °С, 30 мин) (ЦП+Обл+ГТ)

ство эффектов при самостоятельном облучении клеток в дозе 12 Гр и при облучении клеток в дозе 4 Гр в среде с ЦП и последующем сеансе гипертермии, т.е. общий модифицирующий эффект по соотношению доз равен 3.

Гемзар (ГЗ). При изучении ГЗ эксперименты проводили на клетках SCC7. ГЗ при использовании в дозе 3 мкг/мл сам по себе снизил выживаемость (клоногенную активность) клеток примерно на 15 % (рис. 2). При этом ГЗ существенно, почти в 1,7 раза, усилил лучевое поражение клеток. Гипертермия в данных экспериментах усилила воздействие облучения в пределах 10 % (в 1,07 раза). Усиление ГЗ поражения клеток от облучения с последующей гипертермией достигло величины 1,75 раза, т.е. этот препарат обладает выраженным радиомодифицирующим эффектом, что коррелирует и с данными ряда других авторов [2] (см. табл. 2).

Таблица 2

Величины фактора изменения дозы (ФИД) кривых выживаемости клеток SCC7 после гамма-облучения с гемзаром (ГЗ, 3 мкг/мл) и последующей гипертермии (42 °С, 30 мин)

	Доза, снижающая выживаемость клеток до 20 % от исходной, Гр	ФИД
Облучение	9,3	Принято за 1
Облучение+ГТ	8,7	1,07
ГЗ+Облучение	5,5	1,68
ГЗ+Облучение+ГТ	5,3	1,75

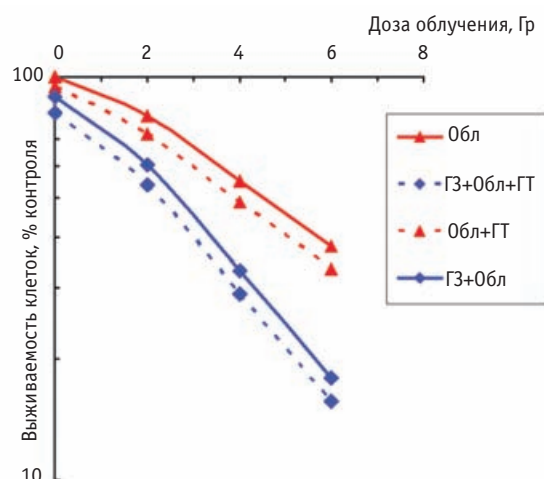


Рис. 2. Выживаемость клеток SCC7 после облучения (Обл), облучения с последующей гипертермией (Обл+ГТ, 42 °С, 30 мин), облучения клеток в среде с гемзаром (ГЗ, 3 мкг/мл, введен за 1 ч до облучения) и Обл+ГТ клеток в среде с ГЗ с последующей ГТ. За 100 % принята эффективность колониеобразования без какого либо воздействия (контроль)

Паклитаксель (ПТ). Результаты изучения модифицирующего воздействия ПТ в восьми концентрациях, от 0,0032 до 0,1 мкМ, на клетки SCC7 представлены на рис. 3 а и б. Степень угнетения роста клеток при действии одного ПТ увеличивается с ростом концентрации в этом диапазоне от 5 до 80 %. В частности, при концентрации 0,0065 мкМ снижение составило 20 %, после чего при дальнейшем повышении концентрации происходит резкое угнетение роста клеточной популяции (рис. 3а, кривая ПТ). На этом рисунке приведены и кривые торможения роста кле-

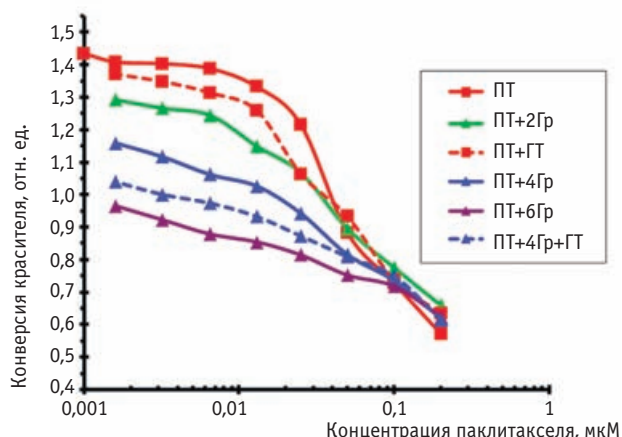


Рис. 3а. Подавление роста клеток SCC7, регистрируемое по более низкой конверсии резазурина клетками, растущими в лунках планшета), при воздействии паклитакселя (ПТ) в разных концентрациях в среде (контроль, метаболическая активность клеток, растущих без какой-либо обработки – квадрат, соответствующий концентрации ПТ в 0,001 мкМ на оси абсцисс), а также при облучении в дозах 2–6 Гр и облучении в дозе 4 Гр с последующей гипертермией (ГТ, 42 °С, 30 мин) на фоне разных концентраций ПТ в среде

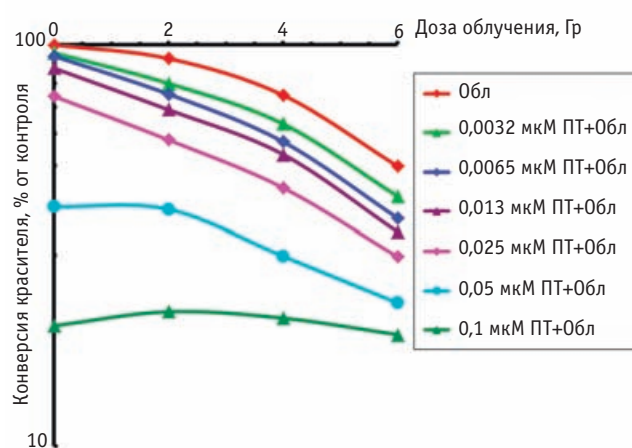


Рис. 3б. Те же данные, что и на рис. 3б, демонстрирующие зависимость радиомодифицирующего действия ПТ в разной концентрации от дозы радиации (на оси абсцисс). Пояснение в тексте

ток при облучении в дозах от 2 до 6 Гр, а также при облучении в дозе 4 Гр с последующей гипертермией, причем все воздействия проведены при восьми концентрациях ПТ в указанном на абсциссе диапазоне доз. На рис. 3б те же данные представлены в виде зависимости подавления роста клеток от дозы облучения при разных концентрациях ПТ. Из рисунка видно, что при низких концентрациях ПТ, до 0,013 мкМ, препарат имеет аддитивный эффект по отношению к облучению, а при более высоких концентрациях ПТ его эффект существенно превалирует над эффектом лучевого воздействия. На рис. 4 представлены данные о подавлении роста клеток при действии ПТ в концентрации 0,0065 мкМ, воздействии гипертермии (ГТ, 43 °С, 30 мин), а также их совместном воздействии; те же данные представлены для случая, когда клетки дополнительно облучили в дозе 4 Гр.

ПТ в данной концентрации усилил угнетение роста клеток облучением в 1,3 раза (сравнение по равноэффективным дозам гамма-облучения – соответственно 6 Гр в отсутствии ПТ и 4,3 Гр при облучении с ПТ), а эффект гипертермии (43 °С, 30 мин) увеличил в 1,1 раза. Интересно, что само гипертермическое воздействие (напомним, что в данных опытах прогрев производили при 43 °С, а не при 42 °С, как в опытах с двумя другими препаратами; кроме того, был использован разный критерий поражения клеток) оказало более выраженный радиомодифицирующий эффект, достигающий по соотношению равноэффективных доз радиации без ГТ и с добавлением ГТ величины в 1,4 раза. Таким образом, ПТ обладает незначительным модифицирующим воздействием при гамма-облучении, и несколько большим модифицирующим действием в отношении облучения с последующей гипертермией.

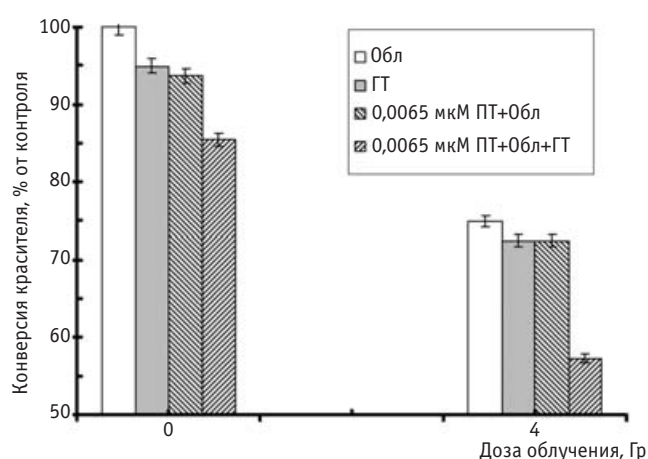


Рис. 4. Снижение конверсии красителя клетками SCC7 в результате воздействия паклитакселя (ПТ, 0,0065 мкМ), гипертермии (ГТ, 43 °С, 30 мин), ГТ с ПТ, а также этих вариантов воздействия при облучении клеток в дозе 4 Гр

Заключение

Полученные данные показывают, что при совместном применении лучевой/термолучевой и химиотерапии опухолей эффект поражения злокачественных клеток превышает аддитивный эффект этих воздействий, и для трёх исследованных препаратов установлена степень этого превышения. Особенно выраженным радиомодифицирующим эффектом обладает гемзар. Вместе с тем, остается важным вопрос безопасности использования комбинаций трёх изучаемых противоопухолевых агентов, что требует определения их воздействия на нормальные ткани и клетки *in vitro*, которое планируется провести с использованием тех же самых методик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джойнер М.С., ван дер Когель О. Основы клинической радиобиологии. М., «Лаборатория знаний». 2015. 600 с.
2. Hall E. J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. Seventh Edition. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. 2012. 546 pp.
3. Heijkoop S.T., van Doorn H.C., Stalpers L.J. et al. Results of concurrent chemotherapy and hyperthermia in patients with recurrent cervical cancer after previous chemoradiation. // Int. J. Hyperthermia. 2014. Vol. 30. № 1, P. 6–10.
4. Petryk A.A., Giustini A.J., Gottesman R.E. et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhancement of cisplatin chemotherapy cancer treatment. // Int. J. Hyperthermia. 2013. Vol. 29. № 8. P. 845–851.
5. Schlaich F., Brons S., Haberer T. et al. Comparison of the effects of photon versus carbon ion irradiation when combined with chemotherapy *in vitro*. // Radiat. Oncol. 2013. Vol. 8. P. 260–272.
6. El Shafie R.A., Habermehl D., Rieken S. et al. *In vitro* evaluation of photon and raster-scanned carbon ion radiotherapy in combination with gemcitabine in pancreatic cancer cell lines. // J. Radiat. Res. 2013. Vol. 54 Suppl. 1. P. 113–119.
7. Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Лаврова Ю.Е., Мазохин В.Н. Эффективность облучения и гипертермии при одновременном и последовательном воздействии на опухолевые клетки *in vitro* и перививные опухоли *in vivo*. // Радиация. Биология. Радиозэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 510–516.
8. Вайнсон А.А., Мещерикова В.В. Методика оценки специфической активности генно-инженерных препаратов Г-КСФ, интерферонов α , β и соматотропина *in vitro*. // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. № 3. С. 29–32.
9. Orth M., Lauber K., Niyazi M. et al. Current concepts in clinical radiation oncology. // Radiat. Environ. Biophys. 2014, Vol. 53, № 1, P. 1–29.
10. Gabikian P., Tyler B.M., Zhang I. et al. Radiosensitization of malignant gliomas following intracranial delivery of paclitaxel biodegradable polymer microspheres. // J. Neurosurg. 2014. Vol. 120. № 5, P. 1078–1085.

Поступила: 05.10.2015

Принята к публикации 12.02.2016

**А.М. Лягинская¹, И.М. Петоян¹, В.А. Осипов¹, А.П. Ермалицкий¹,
С.М. Киселев¹, С.В. Ахромеев¹, О.Е. Ким²**

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО
В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ОБРАЩЕНИЮ
С РАДИОАКТИВНЫМИ ОТХОДАМИ ДВЦ «ДАЛЬРАО»**

**A.M. Lyaginskaya¹, I.M. Petoyan¹, V.A. Osipov¹, A.P. Ermalitskiy¹,
S.M. Kiselev¹, S.V. Akhromeev¹, O.E. Kim²**

**State of Health of the Population Living in the Vicinity of the Enterprise for
Radioactive Waste Management, FEC DalRAO**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование состояния здоровья населения ЗАТО г. Фокино, проживающего в районе расположения предприятия «Дальневосточный центр по обращению с радиоактивными отходами» в отделении г. Фокино.

Материал и методы: В рамках радиационно-гигиенического мониторинга выполнено исследование здоровья населения, включающее оценки здоровья взрослых, детей и оценки репродуктивного здоровья. Для получения необходимой информации и оценок показателей здоровья использовали данные медицинской статистики — отчетные формы 7, 12, 19, 30, 31 и 32. Все полученные материалы оценивали с позиций имеющихся опубликованных среднестатистических данных по РФ и Дальневосточному федеральному округу (ДФО) за 2007–2011 гг. Основные исследования выполнены в 2009–2013 гг.

Результаты: Анализ полученных данных о состоянии здоровья населения ЗАТО г. Фокино, проживающего в районе расположения предприятия «Дальневосточный центр по обращению с радиоактивными отходами» за 2009–2013 гг., показал, что уровень здоровья населения по основным показателям (рождаемость, смертность, заболеваемость, репродуктивное здоровье) соответствует средним показателям центральной части РФ.

Ключевые слова: здоровье населения, смертность, заболеваемость, репродуктивное здоровье

ABSTRACT

Purpose: To study the state of health of the population of the town Fokino, living in the vicinity of the plant for the radiation waste management in the town Fokino.

Material and methods: A study of people's state of health, including health assessment of adults, children and evaluation of reproductive health was carried out in the framework of radiation-hygienic monitoring. To obtain the necessary information and estimations of the indices of health were used current forms of medical statistics: 7, 12, 19, 30, 31 and 32. All obtained materials were evaluated from the perspective of the available published average data to of the Russian Federation and Far-Eastern federal region in 2007–2011. Basic research was carried out during 2009–2013.

Conclusion: Analysis of the obtained data about state of the health of the population of the town Fokino, living in the vicinity of the plant for the radiation waste management in 2009–2013, showed that health conditions of the population according to the basic indicator (health assessment of adults, children and evaluation of reproductive health) corresponds to the average indicator of center regions of the Russian Federation.

Key words: population health, mortality, morbidity, reproductive health

Введение

Защита здоровья населения при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов определяется основным Федеральным законом РФ 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» [1]. На объектах и территориях, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, контроль состояния здоровья населения, проживающего вблизи радиационно-опасных предприятий, осуществляется в рамках утвержденного приказом ФМБА России [2] социально-гигиенического мониторинга и в соответствии с методическими указаниями [3], предусматривающими обязательный объем и структуру показателей популяционной оценки здоровья населения.

ЗАТО г. Фокино находится на юге Приморского края, в регионе Дальневосточного федерального округа (ДФО). Экологические проблемы в районе связаны с наследием деятельности Вооруженных сил Тихоокеанского флота страны, приведшим к загрязнению территории радиоактивными и химическими отходами.

В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 09.02.2000 г. и приказом министра Российской Федерации по атомной энергии для целей экологической реабилитации объектов ядерного наследия в 2000 г. было создано предприятие ДальРАО (ныне — Дальневосточный центр по обращению с радиоактивными отходами — филиал федерального государственного унитарного пред-

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

² Медико-санитарная часть № 100 ФМБА России, ЗАТО г. Фокино, Приморский край

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

² Medical Health Unit No.100 of FMBA, CTF Fokino, Primorsky Krai, Russia

приятия «Предприятие по обращению с радиоактивными отходами «РосРАО» (сокр. ДВЦ «ДальРАО»). С момента создания предприятия на Федеральное медико-биологическое агентство были возложены полномочия и обязательства по надзору за созданием инфраструктуры для обращения с отработавшим ядерным топливом и радиоактивными отходами и медико-санитарному обеспечению персонала предприятия и населения, проживающего в районе расположения предприятия.

Структурная организация ДВЦ «ДальРАО» включает два филиала — отделение Фокино (Приморский край) и отделение Вилучинск (Камчатская область). Отделение Фокино представлено двумя предприятиями — пункт временного хранения в бухте Сысоева (ПВХ б. Сысоева) и пункт долговременного хранения реакторных отсеков на мысе Устричный (ПДХ РО м. Устричный).

По объему работ по обращению с РАО отделение Фокино ДВЦ ДальРАО является основным в системе Дальневосточного центра по обращению с радиоактивными отходами и включает следующие территориально обособленные объекты:

- техническая площадка «Бухта Сысоева», удаленность от г. Фокино 23 км,
- техническая площадка «Бухта Разбойник» удаленность от г. Фокино 12 км.

В июне 2010 г. во Владивостоке состоялось совещание контактной экспертной группы МАГАТЭ по перспективе организации регионального центра по обращению с радиоактивными отходами (РАО) в дальневосточном регионе на базе ДВЦ «ДальРАО» — филиал ФГУП «РосРАО». Это предполагает интенсификацию деятельности в сфере обращения с отходами ядерной технологии (ОЯТ) и РАО в данном регионе и возрастанию экологической нагрузки на прилегающие к предприятию территории и население, проживающее в районе расположения предприятия. Учитывая масштабы и долгосрочные планы деятельности предприятия, представляется важным провести комплексную оценку исследования состояния здоровья населения, проживающего в районе расположения объекта для совершенствования медико-санитарного обеспечения.

В настоящей работе впервые выполнено комплексное исследование здоровья населения, проживающего в районе расположения предприятия ДВЦ ДальРАО (отделение Фокино).

Материал и методы

Медицинские данные по населению данного ЗАТО входят в отчетные формы МСЧ № 100 ЗАТО г. Фокино Федерального медико-биологического агентства России. В соответствии с основной це-

лью работы — исследование состояния здоровья в г. Фокино — в качестве основных использовали следующие показатели популяционного здоровья: медико-демографические (численность и возрастная структура населения за 2009–2013 гг.); смертность населения (общая и от злокачественных новообразований), с распределением умерших по причинам смерти, полу и возрасту за 2009 г.; общая заболеваемость взрослого и детского населения, а также по классам болезней; репродуктивное здоровье населения (рождаемость, состояние беременных и новорожденных) за 2009–2013 гг.

Для получения необходимой информации и оценок показателей здоровья использовали данные медицинской статистики — отчетные формы 7, 12, 19, 30, 31 и 32. Все полученные материалы оценивали с позиций имеющих опубликованных среднестатистических данных по РФ [4] и Дальневосточному федеральному округу (ДФО) [5] за 2007–2011 гг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов, принятых при анализе медико-биологических данных [6]. Для всех изучаемых показателей рассчитаны интенсивные показатели (на 1000 чел.). При обработке данных использован регрессионный анализ, позволяющий оценить рост или убывание исследуемого показателя за единицу времени в выбранном для анализа временном интервале.

Результаты и обсуждение

Медико-демографическая характеристика населения

Медико-демографические данные о населении — численность и рождаемость — характеризуют воспроизводство популяции и используются для расчета интенсивных показателей, являющихся неотъемлемой частью анализа здоровья населения.

Общая численность населения в ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 гг. составляла в среднем 28489 чел. и имела слабую тенденцию снижения на 0,6 % в год (табл. 1).

В общей структуре населения взрослые составляют 78,9 %, дети до 14 лет — 18,3 %, подростки — 2,8 %, лица трудоспособного возраста — 63,8 %, лица старше трудоспособного возраста — 15,1 %. Снижение общей численности населения (0,6 % /год) в ЗАТО г. Фокино характеризовалось следующими структурными изменениями состава населения: численность детского населения имела тенденцию роста 0,25 % в год, численность лиц трудоспособного возраста — тенденцию снижения на 0,7 %, лиц старше трудоспособного возраста — тенденцию роста на 0,5 % в год. Тенденция роста детского населения была несколько ниже роста численности лиц старше трудоспособного возраста

(0,25 % и 0,5 % соответственно), что свидетельствует о некотором постарении населения ЗАТО г. Фокино.

Таким образом, демографическая ситуация в ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 гг. характеризовалась небольшой тенденцией снижения общей численности населения (0,6 % в год), устойчивыми показателями рождаемости и смертности (при соотношении их 1,0) и слабой тенденцией роста доли лиц старшего трудоспособного возраста (0,5 % в год). Особенностью демографической структуры ЗАТО г. Фокино являлась относительно высокая доля детского населения – 18,3 %.

Здоровье взрослого населения

Смертность

Общая смертность населения ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг. оставалась на уровне $10,9 \pm 5,9$ на 1000 чел. и не имела негативной тенденции роста (табл. 2), что не превышает средних показателей по РФ (12,4 на 1000 чел. населения) [4].

В причинах смерти 1-е место занимали болезни системы кровообращения с частотой $5,7 \pm 1,3$ на 1000 чел. населения (52,0 %), второе место занимали новообразования – $1,8 \pm 0,16$ на 1000 чел. населения (16,6 %), третье место – травмы и отравления с частотой $1,1 \pm 0,5$ на 1000 чел. населения (10,5 %), что также соответствует ранжированию причин смерти по РФ в целом [4].

В структуре причин смерти от новообразований практически 100 % занимала смерть от злокачественных новообразований, в том числе: 25,6 % – органов дыхания (легкого, трахеи, бронхов); 17,4 % – от болезней органов пищеварения (желудок); 14,4 % – молочной железы и по 5 % – шейки матки, мочевого пузыря, лимфосаркомы и 3 % – ротовой полости. Остальные злокачественные новообразования в причинах смерти занимали 25 %. Следует отметить, что смерть детей от злокачественных новообразований в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг. не зарегистрированы.

Заболеваемость

Заболеваемость взрослого населения ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 гг. в среднем составляла $453,5 \pm 3,3$ на 1000 чел. и не имела тенденции к изменению (табл. 3). В структуре заболеваемости первое место занимали заболевания органов дыхания (24,8 %) с частотой $112,6 \pm 14,8$ на 1000 чел. населения. Второе место занимали травмы и отравления (17,8 %) с частотой $80,9 \pm 12,8$ на 1000 чел. населения. Третье и четвертое места делили заболевания мочеполовой системы (8,5 %) с частотой $38,4 \pm 9,0$ и заболевания кожи и подкожной клетчатки (8,2 %) с частотой $37,4 \pm 8,9$ на 1000 чел. населения. Эти четыре класса болезней составляют 59,4 % общей заболеваемости населения ЗАТО г. Фокино.

Таблица 1

Численность и возрастная структура населения ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения										Среднее 2009–2013 гг.	
	2009		2010		2011		2012		2013			
	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%
Общая численность	28970	100	28438	100	28647	100	28159	100	28231	100	28489	100
Дети (0–14 лет)	5023	17,3	5247	18,5	5292	18,5	5182	18,4	5259	18,6	5200	18,3
Подростки 15–17 лет	911	3,1	625	2,2	833	2,9	890	3,2	755	2,7	802	2,8
Взрослые, 18 и старше	23036	79,5	22556	79,3	22522	78,6	22087	78,4	22217	78,7	22483	78,9
Трудоспособное население	19213	66,3	18091	63,6	18110	63,2	17663	63,7	17827	63,2	18180	63,8
Старше трудоспособного возраста: ж>55 м>60	3823	13,8	4475	15,7	4412	15,4	4424	15,7	4390	15,6	4302	15,1

Таблица 2

Основные причины смерти населения ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения										Среднее	
	2009		2010		2011		2012		2013		2009–2013	
	всего	на 1000	всего	на 1000	всего	на 1000	всего	на 1000	всего	на 1000	Всего в год	на 1000 в год
Всего	308	10,6	302	10,5	317	11,1	306	10,8	327	11,6	312	10,9 ± 5,9
Новообразования	47	1,6	52	1,2	56	2,0	57	2,0	47	1,7	51	1,8+0,16
Болезни системы кровообра- щения	161	5,5	169	5,9	175	6,1	158	5,6	148	5,3	162	5,7±1,3
Болезни органов дыхания	13	0,45	10	0,35	14	0,49	12	0,42	15	0,53	12	0,45
Болезни органов пищеварения	20	0,69	19	0,66	20	0,70	18	0,63	23	0,82	20	0,70
Болезни мочеполовой системы	4	0,14	5	0,17	5	0,17	6	0,21	—	—	4	0,17
Травмы и отравления	35	1,2	28	0,98	32	1,1	33	1,2	36	1,3	32	1,1+0,5
Прочие	28	0,97	19	0,62	15	0,52	22	0,38	58	2,0	28	0,9

Таблица 3

**Заболеваемость взрослого населения в ЗАТО г. Фокино по классам болезней
в 2009–2013 гг., на 1000 чел. населения**

Заболевания по классам болезней (МКБ-10)	Годы наблюдения					Среднее в год	Ранговое число
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего человек	23036	22556	22522	22087	22217	22483	
Всего заболеваний, на 1000 в т.ч.:	463,3	453,2	476,5	417,9	456,5	453,5 ± 3,3	100 %
инфекционные и паразитарные болезни	17,5	5,7	20,6	19,3	21,7	17,0 ± 6,1	
новообразования, из них	15,9	17,4	15,4	13,3	11,5	14,7 ± 5,7	
злокачественные новообразования	2,3	3,2	3,6	3,3	2,2	2,9 ± 2,5	
болезни крови и кроветворных органов	0,6	0,6	1,6	0,8	0,9	0,9 ± 0,4	
болезни эндокринной системы	12,2	9,4	8,4	6,4	6,8	8,7 ± 4,4	
психические расстройства	7,3	5,1	1,4	3,8	2,2	3,9 ± 2,9	
болезни нервной системы	6,4	4,4	6,6	9,8	10,5	7,5 ± 4,1	
болезни глаза	23,7	28,1	30,3	22,9	21,0	25,2 ± 7,4	
болезни уха	10,0	9,1	12,5	14,4	16,3	12,5 ± 5,2	
болезни системы кровообращения	19,4	15,4	16,7	19,5	37,9	21,8 ± 6,9	
болезни органов дыхания	135,6	100,6	107,6	106,6	112,9	112,6 ± 14,8	I
болезни органов пищеварения	11,1	10,8	13,3	10,1	10,5	11,1 ± 4,9	
болезни кожи и подкожной клетчатки	38,4	32,8	37,4	36,3	42,2	37,4 ± 8,9	IV
болезни костно-мышечной системы	25,7	33,6	37,6	33,1	29,3	31,8 ± 8,2	
болезни мочеполовой системы	44,9	45,4	41,0	30,5	30,3	38,4 ± 9,0	III
отклонения от нормы	10,1	10,0	11,5	10,1	8,7	10,1 ± 4,7	
травмы и отравления	62,9	105,0	94,9	61,0	80,8	80,9 ± 12,8	II

Таблица 4

**Заболеваемость детей первого года жизни в ЗАТО г. Фокино по классам болезней в 2009–2013 гг.,
на 1000 чел. детского населения**

Заболевания по классам болезней (МКБ-10)	Годы наблюдения					Среднее в год	Ранговое число
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего детей	356	374	378	370	376	370	
Всего заболеваний	766	999	1451	1336	1332	1176	100 %
Всего заболеваний, на 1000, в т.ч.:	2151,7	2671,1	3838,6	3610,8	3542,6	3163,0 ± 56,2	
инфекционные и паразитарные заболевания	45,7	31,0	16,5	17,2	23,3	26,7 ± 2,9	
новообразования	—	—	26,2	14,2	22,5	12,6 ± 2,0	
болезни крови и кроветворных органов	28,7	10,0	4,1	7,5	8,3	11,7 ± 1,9	
болезни эндокринной системы	15,7	6,0	1,4	9,7	11,3	8,8 ± 1,7	
болезни нервной системы	17,0	14,0	78,0	87,6	129,3	65,2 ± 4,4	III
болезни глаза	30,0	34,0	21,4	29,2	25,7	28,1 ± 2,9	
болезни уха	24,8	4,0	5,5	3,7	7,6	9,1 ± 1,7	
болезни системы кровообращения	—	—	1,0	—	—	0,2	
болезни органов дыхания	335,5	614,6	360,4	437,1	439,2	437,4 ± 8,9	I
болезни органов пищеварения	133,2	76,1	68,2	66,6	53,0	79,4 ± 4,8	III
болезни кожи и подкожной клетчатки	116,2	60,1	30,3	55,4	50,7	62,5 ± 4,3	
болезни костно-мышечной системы	3,9	1,0	24,8	2,2	2,3	6,8 ± 1,5	
болезни мочеполовой системы	33,9	22,0	14,5	15,7	17,3	20,7 ± 2,5	
состояния в перинатальном периоде	109,7	73,1	79,3	56,9	50,3	73,9 ± 4,7	III
врожденные аномалии	30,0	4,0	16,5	12,7	13,5	15,3 ± 2,2	
отклонения от нормы	50,9	37,0	240,5	169,9	126,1	124,9 ± 5,9	II

В целом, заболеваемость взрослого населения ЗАТО г. Фокино не превышала среднестатистических данных по РФ в 2009 г. в целом (495 на 1000 чел. населения) и не имела резких колебаний отдельных показателей в течение 2009–2013 [4].

Здоровье детского населения

Заболеваемость детей в возрасте до года

Заболеваемость детей на первом году жизни во многом определяет развитие ребенка. Дети на первом году жизни являются особенно чувствительными к

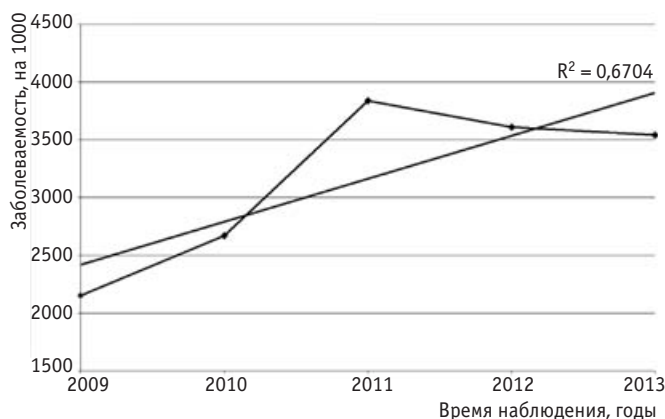


Рис. 1. Динамика заболеваемости всеми болезнями детей в возрасте до одного года жизни в ЗАТО г. Фокино

воздействию неблагоприятных факторов среды и относятся к критической группе населения.

Заболеваемость детей на первом году жизни в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг. в среднем составляла $3163,0 \pm 56,2$ на 1000 детей и имела тенденцию роста на 18,1 % в год: с $2151,7 \pm 46,4$ на 1000 в 2009 г. до $3542,6 \pm 59,5$ на 1000 в 2013 г. (табл. 4, рис. 1).

В структуре заболеваемости первое место занимали заболевания органов дыхания с частотой $437,4 \pm 8,9$ на 1000 детей, составляющие 43,6 % всей заболеваемости. Второе место занимали отклонения от нормального развития с частотой $124,9 \pm 5,9$ на

1000 детей, составляющие 13,9 % всей заболеваемости. Третье место делили болезни органов пищеварения с частотой $79,4 \pm 4,8$ на 1000, составляющие 7,4 % всей частоты заболеваемости и состояния в перинатальном периоде с частотой $73,9 \pm 4,7$ на 1000 детей, которые составляли 7,1 %. Заболевания, занимающие 1–3 места, составляли 72,0 % всей заболеваемости.

Врожденные пороки развития (ВПР) регистрировали с частотой $15,3 \pm 2,2$ на 1000 детей. Структура заболеваемости детей первого года жизни в ЗАТО г. Фокино в целом соответствует структуре таковой в среднем по РФ: первые три места занимают болезни органов дыхания, перинатальные состояния и болезни органов пищеварения. В структуре младенческой заболеваемости в ЗАТО г. Фокино обращает внимание относительно высокая частота заболеваемости, начиная с 2011 г., органов нервной системы ($65,2 \pm 4,4$ на 1000), отклонений от нормы ($124,9 \pm 5,9$ на 1000) и ВПР ($15,3 \pm 2,2$ на 1000), что можно объяснить возросшей выявляемостью, связанной с большим вниманием к здоровью детей, в связи с созданием предприятия «ДальРао».

Наблюдаемая негативная тенденция роста заболеваемости детей до года обусловлена также ростом заболеваемости органов дыхания (на 9,8 % в год), болезнью глаза (на 14,0 % в год) и болезнью костно-мышечной системы (на 6,6 % в год). В то же время динамика ВПР и новообразований имела тенденцию снижения.

Таблица 5

Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет в ЗАТО г. Фокино по классам болезней в 2009–2013 гг., на 1000 чел. детского населения

Заболевания по классам болезней (МКБ-10)	Годы наблюдения					Среднее в год	Ранговое число
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего детей	5023	5247	5292	5182	5259	5200	
Всего заболеваний	14081	11442	11084	11981	12963	12310	
Всего заболеваний, на 1000, в т.ч.:	2803,3	2180,7	2094,5	2312,0	2464,9	$2371,1 \pm 48,7$	100 %
инфекционные и паразитарные заболевания	123,6	99,5	47,6	55,6	84,8	$82,2 \pm 5,6$	V
новообразования, из них злокачественные	10,4	10,5	8,0	9,1	9,5	$9,5 \pm 2,0$	
	—	0,2	0,2	0,4	0,4	$0,3 \pm 0,1$	
болезни крови и кроветворных органов	8,0	5,5	1,5	3,1	4,4	$4,5 \pm 1,4$	
болезни эндокринной системы	12,3	9,1	3,6	37,7	43,2	$21,2 \pm 3,0$	
психические расстройства	2,2	1,7	3,6	2,3	1,0	$2,2 \pm 1,0$	
болезни нервной системы	29,1	38,1	33,1	57,5	61,0	$43,8 \pm 4,2$	
болезни глаза	35,2	28,7	30,4	31,1	30,2	$31,1 \pm 3,6$	
болезни уха	47,6	21,7	21,6	47,3	49,1	$37,5 \pm 3,9$	
болезни системы кровообращения	1,6	0,38	0,95	1,9	0,76	$1,1 \pm 0,7$	
болезни органов дыхания	1568,0	1329,1	1198,2	1146,7	1352,7	$1318,9 \pm 36,3$	I
болезни органов пищеварения	91,2	76,9	82,4	97,9	118,3	$93,3 \pm 6,0$	IV
болезни кожи и подкожной клетчатки	141,2	104,3	99,4	113,0	105,0	$112,6 \pm 6,5$	II
болезни костно-мышечной системы	16,1	9,7	28,3	32,2	23,2	$21,9 \pm 3,0$	
болезни мочеполовой системы	47,8	31,6	45,7	53,2	52,3	$46,1 \pm 4,3$	
состояния в перинатальном периоде	42,8	13,9	14,9	14,4	2,3	$17,7 \pm 2,7$	
врожденные аномалии	12,9	7,8	9,6	7,2	8,2	$9,1 \pm 2,0$	
отклонения от нормы	81,2	62,8	92,1	136,7	104,8	$95,5 \pm 6,0$	IV
травмы, отравления и др.	101,1	97,3	89,5	102,6	104,8	$99,1 \pm 6,1$	III

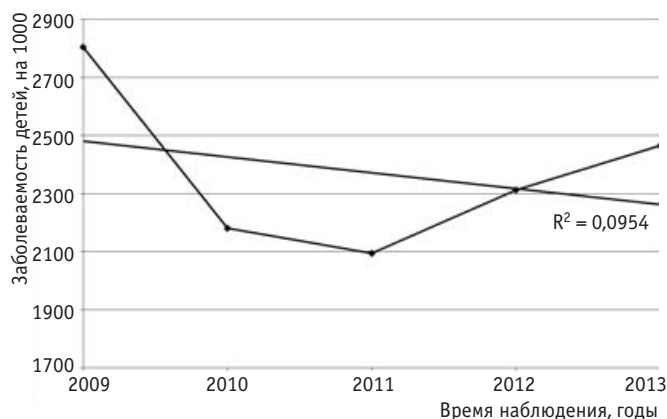


Рис. 2. Динамика заболеваемости детей

Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет

Заболеваемость детей (0–14 лет) в ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 гг. в среднем составляла $2371,1 \pm 48,7$ на 1000 детей (табл. 5, рис. 2) и имела тенденцию к снижению. В структуре заболеваемости первое место занимали болезни органов дыхания с частотой $1318,9 \pm 36,3$ на 1000 и составляли 64,3 % всей заболеваемости. Второе место занимали болезни кожи и подкожной клетчатки с частотой $112,6 \pm 6,5$ на 1000 и составляли 5,5 % всей заболеваемости. Третье место делили травмы и отравления с частотой $99,1 \pm 6,1$ на 1000 детей и составляли 4,8 % всей заболеваемости и отклонения от нормы с частотой $95,5 \pm 6,0$ на 1000, а также болезни органов пищеварения частотой $93,3 \pm 6,0$ на 1000 детей, и составляя 4,7 % и 4,5 % общей заболеваемости соответственно.

Следует отметить относительно высокую частоту заболеваемости детей ЗАТО г. Фокино новообразованиями $9,5 \pm 2,0$ на 1000 и ВПР — $9,1 \pm 2,0$ на 1000 детей, что выше средних показателей по учреждениям здравоохранения ФМБА России (2,7–5,3 на 1000 и 3,5–5,8 на 1000 соответственно), но не превышает средних показателей по РФ в целом [4]. На фоне снижения заболеваемости обращает внимание рост заболеваний нервной системы, мочеполовой системы и отклонений от нормы.

В целом, частота и структура заболеваемости детей в ЗАТО г. Фокино соответствует популяционному уровню заболеваемости в среднем по стране (2120–2160 случаев на 1000 детей), в структуре которой ведущие места занимают болезни органов дыхания, травмы и отравления, а также болезни кожи и подкожной клетчатки, составляющие 69,4 % всей заболеваемости. В ЗАТО г. Фокино эти три ведущих класса болезней в структуре заболеваемости составляют 74,6 %.

Таблица 6

Детская инвалидность в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год
	2009	2010	2011	2012	2013	
Всего детей (0–17 лет)	5934	5872	6124	6072	6014	6003
Всего инвалидов	63	63	59	63	63	62
Всего инвалидов, на 1000	10,6	10,7	9,6	10,4	10,4	$10,4 \pm 0,4$

Таблица 7

Причины детской инвалидности в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Всего	%
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего инвалидов	63	63	59	63	63	63	
Всего случаев, в т.ч:	63	63	59	63	63	311	100
Хронические заболевания	54	50	46	48	48	246	79,1
ВПР	8	12	11	13	14	58	18,6
Травмы и отравления	1	1	2	2	1	7	2,3

Регистрируемая частота у детей г. Фокино новообразований и ВПР имеет достаточно отчетливую тенденцию к снижению и для окончательной оценки их частоты требуется более длительное наблюдение.

Инвалидность детей

В ЗАТО г. Фокино инвалидность детей за 2009–2013 гг. составляла в среднем $10,4 \pm 0,4$ на 1000 и не имела тенденции к росту (табл. 6). В причинах инвалидности ведущее место занимали хронические заболевания, составляющие 79,1 % в структуре инвалидности. Второе место занимали ВПР — 18,6 %, третье — травмы и отравления — 2,3 % (табл. 7).

В структуре хронических заболеваний, приведших к инвалидности детей, основными являлись заболевания нервной системы и психические расстройства, занимающие 35,0 % и 32,1 % соответственно. Третье место занимали болезни эндокринной системы (8,1 %), четвертое — новообразования (7,3 %), пятое место — болезни костно-мышечной системы (4,1 %).

В целом частота и причины инвалидности детей ЗАТО г. Фокино соответствуют общепопуляционным оценкам в РФ. Согласно популяционным данным, основными причинами инвалидности детей являются хронические заболевания, обуславливающие 80–90 % всех случаев, ВПР — 10–17 % случаев, травмы и отравления — 1,5–3,0 % всех случаев. За последнее десятилетие в стране хроническая заболеваемость детей выросла на 6,0 % и более, инвалидность детей находится на уровне 10–17 на 1000 детей и имеет негативную тенденцию роста [4].

Репродуктивное здоровье

Рождаемость

Показателем, отражающим состояние здоровья популяции в целом, является ее репродуктивное здо-

Таблица 8

Рождаемость в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год
	2009	2010	2011	2012	2013	
Общая численность населения	28970	28438	28647	28159	28231	28489
Число родившихся детей	319	320	329	337	262	313
Рождаемость, на 1000	11,0	11,3	11,5	12,0	9,3	11,0

Таблица 9

Показатель естественного воспроизводства населения ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год
	2009	2010	2011	2012	2013	
Рождаемость	11,0	11,3	11,5	12,0	9,3	11
Смертность	10,6	10,5	11,1	10,8	11,6	10
Отношение рождаемость/смертность	1,04	1,08	1,04	1,11	0,8	1,01

Таблица 10

Число больных беременных в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год
	2009	2010	2011	2012	2013	
Всего беременных	380	404	398	382	316	376
Больные беременные	160	189	177	171	263	192
Больные беременные, %	42,1	46,8	44,6	44,9	83,4	51,1

Таблица 11

Структура заболеваемости женщин в период беременности в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год	%
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего беременных	380	404	398	382	316	376	100
Всего заболевших	160	189	177	171	263	192	51,1
Всего заболевших, на 1000	421,1	467,8	444,7	447,6	832,3	510,6 ± 25,8	100
Гестозы	343,8	259,3	316,4	304,1	125,5	255,2 ± 31,5	23,1
Венозные осложнения	25,0	—	22,6	23,4	—	12,5 ± 8,0	1,1
Болезни мочеполовой системы	106,3	84,7	485,9	415,2	197,7	252,1 ± 31,3	22,8
Анемии	93,8	68,8	73,4	76,0	49,4	69,8 ± 18,4	6,3
Болезни щитовидной железы	100,0	74,1	79,1	81,9	53,2	75,0 ± 19,0	6,8
Болезни системы кровообращения	106,3	79,4	84,7	87,7	57,0	80,2 ± 19,6	7,3

Таблица 12

Частота неблагоприятных исходов беременностей у женщин в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Всего	На 1000/год
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего беременных	380	404	398	382	316	1880	
Самопроизвольные аборты	5	3	3	5	3	19	10,1
Мертворождение	1	1	2	4	2	10	5,3
Ранняя неонатальная смерть	3	—	1	—	2	6	3,2
Всего	9	4	6	9	7	34	18,1

ровые. Изменения показателей репродуктивного здоровья наиболее полно отражают влияние комплекса неблагоприятных факторов внешней среды на человека. Основными критериями оценки репродуктивного здоровья популяции являются: рождаемость и естественное воспроизводство, здоровье беременных женщин, исходы беременностей и состояние здоровья новорожденных.

Рождаемость в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг. находилась на уровне 11,0 на 1000 чел. населения и не имела выраженных колебаний (табл. 8). Показатель естественного воспроизводства (отношение рождаемость/смертность) в среднем в 2009–2013 гг. был выше единицы, что свидетельствует о положительном характере естественного движения населения ЗАТО г. Фокино (табл. 9).

Заболеваемость беременных

Заболеваемость беременных и осложнения в период беременности у женщин ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 г. регистрировали у 51,1 % беременных и имели тенденцию к росту (табл. 10).

В структуре заболеваний беременных женщин ведущее место занимали гестозы (23,1 %) с частотой $255,2 \pm 31,5$ на 1000 и болезни мочеполовой системы (22,8 %) с частотой $252,1 \pm 31,3$ на 1000. Два ведущих класса заболеваний составляли 45,9 % в структуре заболеваемости (табл. 11). В структуре заболеваний обращает внимание значительный рост в последние годы заболеваний мочеполовой системы, обусловивших рост общей заболеваемости.

Неблагоприятные исходы беременности

Частота неблагоприятных исходов беременности (НИБ), оцениваемая по показателям самопроизвольных аборт (число беременностей, заканчивающихся до 22 нед), мертворождений и ранней неонатальной смерти у женщин ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг. составила 18,1 на 1000 в год (табл. 12), что не превышает популяционные оценки по РФ в целом [4]. В структуре НИБ ведущими являлись самопроизвольные аборты (55,9 %) с частотой 10,1 на 1000 в год, второе место занимали мертворождения (29,4 %) с частотой 5,3 на 1000 в год, третье место – ранняя неонатальная смерть (17,6 %) (3,2 на 1000 в год).

Состояние новорожденных

Физическое состояние новорожденных в ЗАТО г. Фокино, оцениваемое по показателю массы тела (малый вес 500–2499 г, нормальный 2500–3999 г, большой – 4000 г и выше), в целом соответствовал

статистическому распределению новорожденных по весовым категориям. Основную долю (67,6 %) составляли новорожденные с нормальной массой тела. Новорожденные с малым весом составляли 24,1 %, а с большим весом – 8,8 %. В исследуемый период не выявлено негативной тенденции изменений в соотношении весовых категорий новорожденных.

За 2009–2013 гг. из общего числа новорожденных 28,0 % родились с заболеваниями. В динамике рождения детей больными в этот период не имелось выраженных колебаний, их численность оставалась на уровне $279,5 \pm 25,3$ на 1000 новорожденных (табл. 13). Частота заболеваний новорожденных всеми болезнями составляла $1165,7 \pm 34,1$ на 1000, или в среднем 1,2 заболеваний на одного ребенка (табл. 13).

В структуре заболеваний ведущее место занимала задержка внутриутробного развития или гипотрофия (50,7 %) с частотой $503,4 \pm 14,6$ на 1000 новорожденных. Второе место занимали гипоксия и асфиксия (8,6 %) с частотой $88,0 \pm 8,3$ на 1000 новорожденных. Третье место делили гемолитическая болезнь (5,3 %) с частотой $59,5 \pm 6,9$ на 1000 и врожденные пороки развития (5,1 %) – $52,5 \pm 6,5$ (табл. 13).

В течение 2009–2013 гг. заболеваемость новорожденных оставалась на среднем уровне $1165,7 \pm 34,1$ на 1000 и не имела выраженных колебаний по годам. В динамике отдельных классов заболеваний наблюдали достаточно выраженные годовые колебания (гипотрофия 360,0–654,9 на 1000, гемолитическая болезнь – 7,2–120,0 на 1000 и прочие болезни – 186,7–449,0 на 1000). Состояние новорожденных в ЗАТО г. Фокино за 2009–2013 гг. характеризуется как соответствующее популяционному уровню неона-

Таблица 13

Частота и структура заболеваемости новорожденных в ЗАТО г. Фокино в 2009–2013 гг.

Показатель	Годы наблюдения					Среднее в год	Ранговое число
	2009	2010	2011	2012	2013		
Всего новорожденных	319	320	329	337	262	313	
Родились больными	97	87	84	95	75	87	
Родились больными, на 1000	304,1	271,9	255,3	281,9	286,3	$279,5 \pm 25,3$	
Всего случаев заболеваний	100	87	113	138	75	102,6	100
Частота заболеваний на 1000, в т. ч.:	1030,9	1000,0	1345,2	1452,6	1000,0	$1165,7 \pm 34,1$	
гипотрофия	530,0	551,7	654,9	420,3	360,0	$503,4 \pm 14,6$	I
родовая травма	70,0	57,5	35,4	7,2	40,0	$42,0 \pm 5,9$	
гипоксия и асфиксия	130,0	80,5	70,8	65,2	93,3	$88,0 \pm 8,3$	II
синдром дыхательных расстройств	60,0	57,5	53,1	14,5	53,3	$47,7 \pm 6,2$	
инфекционные болезни	—	—	—	—	26,7	$5,3 \pm 2,1$	
анемии	10,0	—	35,4	7,2	—	$10,5 \pm 3,0$	
гемолитическая болезнь	10,0	80,5	79,6	7,2	120,0	$59,5 \pm 6,9$	III
врожденные пороки развития	50,0	46,0	70,8	29,0	66,7	$52,5 \pm 6,5$	III
прочие болезни	140,0	126,4	—	449,3	186,7	$180,5 \pm 11,3$	
Число перинатальных состояний	84	73	115	76	67	83,0	
Частота перинатальных состояний, на 1000	263,3	228,1	349,5	225,5	255,7	$264,4 \pm 12,9$	

тального периода в развитии ребенка, но обращает внимание относительно высокая частота задержки внутриутробного развития ($503,4 \pm 14,6$ на 1000 новорожденных по сравнению с показателем по РФ в целом — 198 на 1000).

Заключение

Проведенный анализ полученных данных о состоянии здоровья населения ЗАТО г. Фокино, проживающего в районе расположения предприятия «Дальневосточный центр по обращению с радиоактивными отходами» за 2009–2013 гг., показал, что уровень здоровья населения по основным показателям (рождаемость, смертность и заболеваемость, репродуктивное здоровье) соответствует средним показателям здоровья населения центральной части РФ [7].

Общая смертность населения за 2009–2013 гг. находилась на уровне $10,9 \pm 5,9$ на 1000 чел. населения и не имела тенденции к росту. В причинах смерти ведущие места занимали болезни системы кровообращения ($162,2 \pm 2,3$ на 1000), новообразования ($51,8 \pm 1,3$ на 1000) и травмы и отравления ($32,8 \pm 1,1$ на 1000), что соответствует ранжированию причин смерти населения по РФ в целом.

Заболеваемость всеми болезнями взрослого и детского населения находилась на уровне $453,5 \pm 3,3$ на 1000 и $2371,1 \pm 48,7$ на 1000 соответственно. Заболеваемость взрослого населения злокачественными новообразованиями составляла $2,9 \pm 2,5$ на 1000. Репродуктивное здоровье характеризовалось следующими основными показателями: рождаемость находилась на уровне 11,0 на 1000 чел. населения; частота неблагоприятных исходов беременностей составляла 18,1 на 1000 новорожденных, в том числе самопроизвольных абортов — 10,1 на 1000, мертворождений — 5,3 на 1000, ранняя неонатальная смерть — 3,2 на 1000 новорожденных. Частота больных новорожденных составляла $279,5 \pm 25,3$ на 1000, частота ВПР находилась на уровне $52,5 \pm 6,5$ на 1000 новорожденных. Эта величина соответствует пределу верхней границы спонтанного уровня 60 на 1000 новорожденных, принятого НКДАР ООН [8] для расчета радиационного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон №3-ФЗ от 09.01.1996 г. «О радиационной безопасности населения».
2. Приказ ФМБА России № 1793 от 30.12.2002 г. «Об организации социально-гигиенического мониторинга на объектах и территориях, обслуживаемых ФМБА России».
3. Методические указания «Экспертные и прогнозные оценки состояния здоровья населения в районах размещения атомных станций». МУ 2.6.5.032-2014. 30 с.
4. Щепин О.П., Коротких Р.В., Щепин В.О., Медик В.А. Здоровье населения — основа развития здравоохранения. Под ред. О.П. Щепина. М.: Национальный НИИ общественного здоровья РАМН. 2009. 376 с.
5. Прохоров Б.Б., Шмаков Д.И. Перспективы социально-экономического и медико-демографического развития Байкало-Дальневосточного региона до 2025 г. Сайт региональные аспекты: <http://www.ecfor.ru/pdf.php?id=books/sa2009/25> (дата обращения 03.06.2015)
6. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика (пособие для врачей). М.: Медицина. 1974. 384 с.
7. Лягинская А.М., Романов В.В., Петоян И.М. и соавт. Состояние здоровья населения, проживающего вблизи Смоленской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2015, Т. 60. № 2. С. 25–26.
8. Научный комитет ООН по действию атомной радиации. 37-я сессия НКДАР ООН. Доклад Генеральной ассамблее. Вена, 6–17 июня 1988 г. 33 с.

Поступила: 08.06.2015

Принята к публикации: 14.12.2015

Т.А. Варфоломеева¹, А.А. Аклеев^{1,2}, А.С. Мандрыкина¹

ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ НА ЮЖНОМ УРАЛЕ

T.A. Varfolomeyeva¹, A.A. Akleyev^{1,2}, A.S. Mandrykina¹

The Characteristics of Homeostasis in Individuals Chronically Exposed to Radiation in the South Urals at Late Time after Exposure

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Изучение в отдаленном периоде показателей количественно-клеточного, функционального и окислительно-восстановительного гомеостаза системы крови у жителей загрязненных радиоактивностью территорий Южного Урала.

Материал и методы: Выполнено комплексное исследование морфофункционального и окислительного-антиоксидантного статуса клеток периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся пролонгированному неравномерному облучению в широком диапазоне доз (максимально до 4,7 Гр на красный костный мозг (ККМ), до 0,4 Гр на органы периферического иммунопоэза) и достигших в основной массе пожилого и старческого возраста. Применены современные методы лабораторной диагностики (многопараметрический анализ крови, комплексное изучение иммунной системы, оценка показателей окислительного стресса). Контрольная группа состояла из лиц, проживающих на радиационно-чистых территориях или с минимальными уровнями загрязнения (накопленная доза на ККМ до 0,06 Гр, мощность дозы до 0,001 Гр/год).

Результаты: Полученные данные позволяют говорить о сохранности количественно-клеточного, функционального и окислительно-восстановительного гомеостаза системы крови у людей, облученных в диапазоне накопленных доз на ККМ от 0,07 до 4,7 Гр и на периферические органы иммунопоэза до 0,4 Гр, несмотря на длительное проживание на загрязненных радионуклидами территориях и достигнутый в настоящее время пожилой и старческий возраст. Выявлены отклонения по отдельным показателям периферической крови: снижение численности тромбоцитов у 20,2 % лиц и тенденция к повышению количества CD95-положительных лимфоцитов, что косвенно свидетельствует о наличии скрытых повреждений в геноме клеток, являющихся потомками пула стволовых кроветворных клеток, пострадавших в период максимального радиационного воздействия. Не отмечено изменений показателей, характеризующих функциональное состояние иммунных клеток и компонентов окислительного стресса: уровень оксидантов (малонового диальдегида (MDA), эндогенного нитрита (NO_2^-)) и основного фермента антиоксидантной защиты медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn СОД) находились на уровне равно-возрастного контроля.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, периферическая кровь, клеточный гомеостаз, иммунная система, перекисное окисление липидов, Южный Урал, население

Purpose: To conduct a study on the characteristics of the quantitatively-cellular, functional and oxidation-reduction homeostasis of the blood system at late time after exposure in residents of the territories contaminated with radionuclides in the South Urals.

Material and methods: The study included a comprehensive analysis of the morpho-functional and oxidant-antioxidant status of the peripheral blood cells in residents of the Techa riverside villages all of whom was exposed to a prolonged non-uniform radiation with a broad dose range (4.7 Gy to the RBM ad maximum, up to 0.4 Gy to the organs of the peripheral immunopoiesis), and of whom the majority of whom had attained old or senile age. The approach used included up-to-date methods of laboratory diagnostics (multiple-parameter method for carrying out blood analyses, integrated study of the immune system, assessment of the rates of the oxidative stress). The control group consisted of individuals residing either on uncontaminated territories or on territories with minimum levels of contamination (accumulated dose to the RBM was up to 0.06 Gy, the dose rate reached 0.001 Gy/year).

Results: The obtained data thus allowed us to draw a conclusion regarding the safety of the quantitative-cellular, functional and oxidation-reduction homeostasis of the blood system in persons exposed within the range of accumulative doses to RBM from 0.07 to 4.7 Gy (to the organs of the peripheral immunopoiesis up to 0.4 Gy) in spite of the long-term habitation on contaminated territories and the currently attained old age and senility. The following aberrations were observed only in particular blood indices: a reduced number of thrombocytes in 20.2 % of exposed persons and a tendency towards an increase in the number of CD95-positive lymphocytes may indirectly testify to some concealed injuries in the genome of the cells which represent the offspring of the pool of hematopoietic stem cells that had incurred damages during the period of maximum radiation exposures. No changes were observed in the indices characterizing the functional status of the immune cells and the components of the oxidant stress: the level of oxidants (malondialdehyde (MDA), endogenous nitrite), and the principal enzyme of the antioxidant protection copper-zinc superoxide dismutase (Cu/Zn SOD) were at the level of equal-age control.

Key words: chronic radiation exposure, peripheral blood, cellular homeostasis, immune system, lipid peroxidation, South Urals, population

Введение

Одной из важных научных проблем современной медицины является изучение механизмов поддержания гомеостаза внутренней среды организма как

сложной саморегулирующейся системы, лежащей в основе адаптации возможностей человека к действию экстремальных факторов внешней среды [1], в том числе к радиационному воздействию.

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия. E-mail: tatyana@urcrm.ru, alina.gene74@gmail.com

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: tatyana@urcrm.ru, alina.gene74@gmail.com

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Особое значение для жизнеспособности организма имеет постоянство состава крови, а также ее способность возвращаться к исходному уровню после отклонений, вызванных возмущающим фактором. Радиационное воздействие в зависимости от характера, уровней и продолжительности облучения очень часто вызывает множественные количественные и качественные изменения в системе крови. Универсальным механизмом формирования повреждений на уровне клеток, приводящим к нарушению их функциональной целостности, является окислительный стресс. Нарушение равновесия между количеством образовавшихся оксидантов и антиоксидантов может способствовать повреждению различных клеточных структур.

Жители прибрежных сел реки Течи представляют собой уникальную когорту лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз радиации [2]. Неравномерный характер облучения (гамма-внешнее, инкорпорация ^{90}Sr и ^{137}Cs) явился причиной развития изменений преимущественно со стороны органов гемо- и иммунопоэза [3]. В начальном периоде радиационного воздействия дозозависимые количественные сдвиги в виде лейко-, нейтро- и тромбоцитопении [4] в сочетании со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов [5] проявлялись в периферической крови у значительной доли облученных лиц. Исследования, проведенные в более поздние сроки (через 10–15 и через 20–28 лет после начала радиационного воздействия), позволили констатировать восстановление численности основных популяций клеток, а также их функциональной активности. Вместе с тем, по результатам некоторых исследований, проведенных в этот период, функциональный резерв иммунных клеток, изученный с помощью нагрузочных тестов, остается сниженным [6]. К тому же, в отдаленные сроки (через 55–60 лет после начала радиационного воздействия) у облученных лиц отмечено повышение интенсивности апоптоза лимфоцитов периферической крови после дополнительного *in vitro* облучения [7]. По результатам эпидемиологических исследований у жителей расширенной когорты реки Течи (РКРТ) спустя 60 и более лет сохраняется повышенный риск развития новообразований, в том числе гемобластозов [3].

Известно, что в пожилом и старческом возрасте происходит снижение функциональных резервов организма, в результате чего вероятность возникновения нарушений гомеостаза увеличивается [8], следствием чего может быть развитие различных патологических процессов, в том числе и опухолевых образований. В этой связи актуальной задачей является комплексное изучение показателей гомеостаза у жителей прибрежных сел реки Течи на фоне хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия и инволюционных процессов. Полученные данные могут представлять особую значимость в свете все более

широкого использования источников ионизирующей радиации в различных отраслях промышленности, медицины и сельского хозяйства, что может способствовать повышению коллективной эффективной дозы облучения персонала предприятий атомной промышленности, а также повысить риск загрязнения прилегающих территорий долгоживущими радионуклидами и длительного облучения проживающего на них населения.

Материал и методы

Первичные данные были получены за 2012–2013 гг. сотрудниками клинического отделения Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦ РМ) при наблюдении за лицами РКРТ, проживающими в прибрежных селах реки Течи и подвергшихся загрязнению радиоизотопами ^{90}Sr и ^{137}Cs в результате сбросов ЖРО производственным объединением «Маяк» в речную систему Теча–Исеть–Тобол–Иртыш (1948–1956 гг.) [1]. Основная группа, включавшая 184 человека, была сформирована по принципу случайной выборки из лиц РКРТ, имевших реконструированную индивидуальную дозу на ККМ и мягкие ткани [9]. В качестве группы сравнения был обследован 121 чел сопоставимого возраста из «чистых» территорий или мест проживания с незначительными уровнями загрязнения. Доза облучения ККМ в контроле не превышала 0,06 Гр, мощность дозы на период максимального радиационного воздействия (1951 г.) составила не более 0,001 Гр/год.

В настоящее время практически все пациенты клиники УНПЦ РМ, рожденные до начала сбросов ЖРО в реку Течу, достигли пожилого и старческого возраста. Средний возраст на момент обследования в группе облученных лиц составил $70,5 \pm 0,5$ лет, в группе сравнения – $66,7 \pm 0,8$ лет с преимущественной долей лиц, достигших возрастной категории 60–75 лет, доля которой в основной группе составила 83 %.

Доза облучения ККМ от остеотропных радиоизотопов ^{89}Sr и ^{90}Sr была сформирована за длительный срок проживания в прибрежных селах реки Течи и составляла от 0,07 до 4,7 Гр, средняя – $0,94 \pm 0,1$ Гр. Доза облучения мягких тканей достигла 0,35 Гр, в среднем – $0,037 \pm 0,004$ Гр. Соматическая патология в основной группе и группе сравнения была представлена распространенными нозологическими группами (заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта), по которым сформированные группы достоверно не отличались.

Методы оценки клеточного состава периферической крови

Капиллярную кровь забирали в микроветты Sarstedt (200) с ЭДТА. Численность клеток периферической крови подсчитывали на многопараметрическом автоматическом гематологическом анализаторе ABX

Pentra 120 DX (Horiba, Финляндия). В отдельных случаях, при появлении «сигналов тревоги» в блоке дифференциального подсчета лейкоцитов, подсчет популяций лейкоцитов проводился врачом-специалистом в стандартно окрашенных мазках под микроскопом. Численность субпопуляций лимфоцитов оценивалась методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Erix XL-MCL (Beckman Coulter, США).

Методы оценки функционального состояния иммунной системы

Функциональное состояние иммунной системы оценивалось с использованием совокупности общепринятых методов. Определение фагоцитарной и лизосомальной активности нейтрофилов и моноцитов проводилось по методу И.С. Фрейдлин [10]. Интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов оценивалась путем постановки НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.К. Вискмана [11]. Количественное определение цитокинов в сыворотке крови пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Lazurite (Dynex Technologies, США).

Оценка окислительно-восстановительного гомеостаза

Продукты перекисного окисления липидов и уровень антиоксидантов оценивали биохимическими методами. Окислительный статус клеток крови изучали по уровню вторичного продукта деградации полиненасыщенных жирных кислот — МДА в эритроцитах. Для получения эритроцитарной массы кровь забирали из локтевой вены в шприц с гепарином, после 3–4 кратного отмывания суспензии клеток физиологическим раствором готовили гемолизат: в 0,1 мл эритроцитарной массы определяли содержание МДА в тесте с тиобарбитуровой кислотой [12]. Для исследования интенсивности окислительного стресса также определяли содержание в сыворотке крови NO^{2-} , являющегося стабильным токсичным продуктом метаболизма оксида азота (NO). Для этого образцы сыворотки предварительно подвергали процедуре ультрафильтрации через молекулярный фильтр 10 K (Millipore, Ирландия). В каждом образце в автоматическом режиме определяли содержание NO^{2-} в двухстадийной реакции Грисса (опция без применения фермента нитрат-редуктазы) по протоколу тест-системы производства R&D Systems (США) на ИФА-анализаторе Lazurite (Dynex Technologies Inc, США). Для исключения экзогенного попадания оксидов азота в организм из рациона обследованных лиц были исключены продукты питания, содержащие нитриты и нитраты.

Антиоксидантный статус образцов крови определяли по уровню ключевого фермента антиоксидантной защиты — Cu/Zn СОД в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы фирмы Bender MedSystems (Австрия) согласно прото-

колу к набору реагентов в автоматическом режиме на Lazurite (Dynex Technologies Inc, США).

Методы статистического анализа

Применены общепринятые методы статистического анализа с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для сравнения средних значений в случаях нормального распределения был использован t-критерий Стьюдента. Непараметрическое сравнение проводили с использованием U-теста Манна и Уитни в случаях отсутствия нормальности в распределении значений показателя по критерию Колмогорова–Смирнова. Сравнение частот значений показателей в группах осуществлялось с помощью критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Количественный состав периферической крови

В пожилом возрасте постоянство клеточного состава периферической крови в достаточной мере поддерживается механизмами физиологической регенерации костного мозга [13,14]. По достижению старческого возраста (75 лет и старше) на фоне постепенного уменьшения содержания клеток-предшественников эритро- и лейкопоэза, а также снижения чувствительности к факторам роста более вероятно развитие гипопластических состояний кроветворения, что может проявляться не только склонностью к цитопении, но и морфофункциональной неполноценностью зрелых клеток [15]. При этом возраст-специфического порога для снижения численности клеток в периферической крови достоверно не установлено.

Согласно данным проточной цитометрии образцов периферической крови лиц, подвергшихся хроническому облучению и достигших в настоящее время пожилого и старческого возраста, количество эритроцитов крови, а также их морфометрические характеристики не имели различий с аналогичными показателями, полученными при измерении образцов крови лиц группы сравнения (табл.1).

В группе обследованных облученных людей с незначительной частотой, равной 2,9 %, была выявлена анемия, которая регистрировалась преимущественно у мужчин при снижении количества эритроцитов меньше $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, уровня гемоглобина ниже 130 г/л, гематокрита ниже 39 %. Причиной анемии в пожилом и старческом возрасте может являться постепенное обеднение костного мозга клетками-предшественниками эритропоэза, а также нарушение процесса гемоглобинизации эритроцитов [16]. Численность лейкоцитов, а также их основных популяций в крови у облученных лиц не показала различий при сравнении с контрольными значениями (табл. 2). Доля пациентов с лейкопенией (число лейкоцитов в крови менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) в группе облученных людей составляла 2,2 % (vs 2,0 % в группе сравнения), с нейтропенией (количество

Таблица 1

Уровень эритроцитов и их морфометрические показатели в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Тече

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)	
Эритроциты у мужчин, $\times 10^{12}/л$	$4,9 \pm 0,09$ (3,89–6,05)	$4,9 \pm 0,12$ (4,05–5,52)	4,0–5,1
Эритроциты у женщин, $\times 10^{12}/л$	$4,65 \pm 0,06$ (3,9–5,37)	$4,64 \pm 0,06$ (3,86–5,61)	3,7–4,7
Гемоглобин у мужчин, г/л	$152,6 \pm 2,6$ (118–180)	$147,2 \pm 4,1$ (120–163)	130–165
Гемоглобин у женщин, г/л	$136,7 \pm 1,7$ (106–161)	$134,4 \pm 1,9$ (110–158)	115–145
Цветной показатель	$0,91 \pm 0,02$ (0,65–1,03)	$0,88 \pm 0,01$ (0,7–1,0)	0,82–1,05
MCV, фл	$89,3 \pm 0,6$ (67–102)	$87,2 \pm 0,9$ (74–102)	80–95
MCH, пг	$30,3 \pm 0,22$ (21,9–34,6)	$29,2 \pm 0,28$ (22,6–33,6)	27–31
MCHC, г/л	$349,0 \pm 1,7$ (328–383)	$343,6 \pm 1,3$ (332–356)	330–370
RDV, %	$12,3 \pm 0,16$ (9,6–16,5)	$12,3 \pm 0,28$ (10,3–16,0)	11,5–14,5

Примечание:

MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCHC – средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита, RDV – показатель анизоцитоза эритроцитов

нейтрофилов в крови менее $1,8 \times 10^9/л$ – с частотой 1,1 % (vs 0 % в группе сравнения). Случаи лимфопении (число лимфоцитов в крови менее $1,2 \times 10^9/л$) были выявлены у 7,9 % облученных лиц (vs 6,1 % в группе сравнения) на фоне нормального содержания лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Также в сравниваемых группах статистически значимо не различалась и численность отдельных субпопуляций лимфоцитов (табл. 3).

Численность тромбоцитов по результатам текущего клинического обследования лиц РКРТ, достигших пожилого и старческого возраста, а также по ряду публикаций, касающихся более раннего периода наблюдения за пострадавшими в результате деятельности производственного объединения «Маяк» населением прибрежных сел реки Течи [3, 4] в отдаленном периоде, не отличается стабильностью с регистрируемыми периодическими снижениями в пределах физиологической нормы (табл. 4). Также в отдаленном периоде отмечалось увеличение доли лиц с тромбоцитопенией. В результате текущего клинического обследования тромбоцитопения (снижение тромбоцитов менее $180 \times 10^9/л$) была выявлена у 20,2 % обследованных пациентов (vs 4,1 % в группе сравнения, $p = 0,01$, двусторонний критерий Фишера), при этом у части облученных лиц уровень тромбоцитов снижался до $98 \times 10^9/л$. Накопленная доза на ККМ у большей части из них была выше 1 Гр.

Таблица 2

Количественные показатели лейкоцитарного звена крови в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Тече

Параметр	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)	
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	$6,7 \pm 0,19$ (3–13)	$6,9 \pm 0,28$ (3,6–13,4)	4,0–8,8
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/л$	$4,0 \pm 0,14$ (1,0–7,41)	$4,0 \pm 0,23$ (1,85–10,2)	2,0–5,5
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/л$	$2,1 \pm 0,08$ (0,68–4,68)	$2,2 \pm 0,11$ (0,8–4,6)	1,2–3,0
Количество моноцитов, $\times 10^9/л$	$0,44 \pm 0,02$ (0–1,0)	$0,44 \pm 0,03$ (0–1,08)	0,09–0,6
Количество эозинофилов, $\times 10^9/л$	$0,15 \pm 0,01$ (0–0,62)	$0,14 \pm 0,02$ (0–0,61)	0,02–0,3
Количество базофилов, $\times 10^9/л$	$0,05 \pm 0,007$ (0–0,4)	$0,06 \pm 0,01$ (0–0,37)	0–0,065

Таблица 3

Численность основных субпопуляций лимфоцитов в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Тече

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)	
CD3, $10^9/л$	$1,6 \pm 0,1$ (0,3–8,4)	$2,0 \pm 0,4$ (0,9–3,5)	0,8–2,2
CD4, $10^9/л$	$1,0 \pm 0,1$ (0,2–4,8)	$1,0 \pm 0,1$ (0,4–2,1)	0,48–1,6
CD8, $10^9/л$	$0,6 \pm 0,03$ (0,1–1,5)	$0,5 \pm 0,04$ (0,2–1,5)	0,19–0,65
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,2$ (0,7–8,9)	$2,2 \pm 0,2$ (0,6–4,7)	1,5–3,0
CD19, $10^9/л$	$0,2 \pm 0,03$ (0,04–1,6)	$0,2 \pm 0,02$ (0,06–0,7)	0,14–0,48
CD3– CD16+ CD56+, $10^9/л$	$0,4 \pm 0,04$ (0,1–2,6)	$0,4 \pm 0,03$ (0,1–1,2)	0,1–0,33
CD3+ CD16+ CD56+, $10^9/л$	$0,1 \pm 0,02$ (0,01–0,9)	$0,2 \pm 0,03$ (0,01–1,2)	–

Таблица 4

Уровень тромбоцитов и их морфометрические показатели у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Теча, в отдаленном периоде

Параметр	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)	
Кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/л$	$233,9 \pm 6,4$ (98–484)	$260,2 \pm 8,9$ (155–391)	180–320
MPV, фл	$8,6 \pm 0,12$ (6,9–11,0)	$8,8 \pm 0,21$ (6,9–11,1)	9,5–10,6 (>70 лет)
PDV, %	$15,8 \pm 0,33$ (11,5–22,0)	$16,1 \pm 0,68$ (11,0–23,3)	1–20

Примечание:

MPV – средний объем тромбоцита, PDV – степень анизоцитоза тромбоцитов по объему

Не было выявлено морфологических изменений тромбоцитов по цитометрическим индексам MPV, PDV. Нестабильный уровень тромбоцитов и спорадическая тромбоцитопения подтверждена у 17,3–19,2 % лиц РКРТ клиническим обследованием через 50–60 лет от начала радиационного воздействия, при этом в большинстве случаев она также не имела связи с соматическим статусом пациентов. При обследовании не выявлено морфологических особенностей тромбоцитов по цитометрическим индексам MPV, PDV.

Таким образом, по совокупности представленных данных можно заключить, что количественный состав основных клеточных популяций в периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи, достигших в настоящее время пожилого и старческого возраста, существенным образом не отличается от такового у лиц группы сравнения. Однако обращает на себя внимание снижение численности тромбоцитов у 20,2 % лиц из облученной группы, в основном эти лица имели наиболее высокую кумулятивную дозу облучения ККМ (1 Гр и выше).

Функциональная активность нейтрофилов и моноцитов

Сохранение иммунного гомеостаза является значимым фактором в реализации адаптационного потенциала лиц, подвергшихся аварийному облучению. Данные относительно функционального состояния нейтрофилов и моноцитов у облученных лиц и в группе сравнения суммированы в табл. 5. Видно, что сравниваемые группы не обнаруживали отличий ни по одному из сравниваемых показателей. Обратила на себя внимание лишь тенденция к повышению количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD95 ($p = 0,072$) в группе облученных лиц. Молекула CD95 появляется на поверхности стареющих, поврежденных или трансформированных клеток и отражает их потенциальную готовность к запуску апоптоза [16]. Эта особенность, имеющая место в группе облученных лиц, может свидетельствовать о наличии в геноме зрелых лимфоцитов скрытых повреждений, сформировавшихся в результате облучения пула стволовых кроветворных клеток в период максимального радиационного воздействия (1949–1956 гг.).

Цитокиновый профиль крови

Содержание основных цитокинов в сыворотке крови у облученных лиц и лиц группы сравнения, отражающих межклеточную кооперацию, представлено в табл. 6. Не было отмечено статистически значимых отличий в уровнях провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов роста между двумя сравниваемыми группами.

Окислительно-восстановительный статус клеток крови

Уровень оксидативного стресса, превышающий защитные возможности клетки, может вызывать се-

Таблица 5

Показатели функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Тече

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)
АФМ, %	$2,9 \pm 0,2$ (1,0–8,0)	$3,0 \pm 0,27$ (1,0–9,0)	2–13
ИФМ, усл.ед.	$8,3 \pm 1,1$ (1,0–49,0)	$6,8 \pm 0,95$ (1,0–27,0)	2,8–61,1
Инд. М., усл.ед	$2,7 \pm 0,2$ (1,0–10,3)	$2,2 \pm 0,24$ (1,0–10,0)	1,4–4,7
НСТ мон. сп., %	$53,6 \pm 1,2$ (19,0–75,0)	$53,0 \pm 1,40$ (32,0–73,0)	12–42
НСТ мон., инд., %	$54,2 \pm 1,0$ (37,0–77,0)	$54,6 \pm 1,38$ (26,0–75,0)	10–51
СЛАМ, 10^9 /л	$1,5 \pm 0,1$ (0,3–4,7)	$1,3 \pm 0,03$ (0,7–1,8)	1,009–2,563
АФН, %	$3,3 \pm 0,2$ (1,0–7,0)	$3,4 \pm 0,2$ (1,0–8,0)	3–17
ИФН, усл. ед.	$8,5 \pm 0,9$ (1,0–38,0)	$8,1 \pm 1,0$ (1,0–29,0)	2,7–78,2
Инд. Н., усл. ед.	$2,4 \pm 0,1$ (1,0–7,3)	$2,2 \pm 0,2$ (1,0–5,0)	0,8–4,6
НСТ нейтр. сп., %	$55,6 \pm 1,0$ (36,00–78,0)	$55,9 \pm 1,1$ (42,0–70,0)	13–46
НСТ нейтр. инд., %	$54,0 \pm 1,3$ (30,0–81,0)	$55,2 \pm 1,2$ (40,0–71,0)	10–34
СЛАН, 10^9 /л	$15,4 \pm 0,9$ (5,2–57,8)	$15,6 \pm 0,9$ (7,4–28,7)	8,47–31,59
CD95, %	$1,9 \pm 0,4$ (0,04–15,7)	$1,59 \pm 0,3$ (0,03–7,3)	–
CD95, 10^9 /л	$0,1 \pm 0,01$ (0,002–0,7)	$0,04 \pm 0,01$ (0,001–0,2)	–

рьезные повреждения субклеточных структур, нарушения метаболических процессов и, как следствие, привести к снижению резистентности организма по отношению к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Для выявления возможного дисбаланса между уровнями оксидантов и антиоксидантов в крови определяли содержание конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА, продукта метаболизма NO – нитрита (NO_2^-), избыток которого может служить маркером NO-зависимого свободнорадикального окисления макромолекул [17], а также Cu/Zn СОД, являющейся ключевым ферментов антиоксидантной защиты. Избыточное накопление активных форм кислорода при дефиците Cu/Zn СОД может являться причиной множественных повреждений быстропролиферирующих клеток-предшественников и генерации окислительного стресса в клетках иммунной системы. NO-зависимая гиперпродукция свободных радикалов может осуществляться под действием провоспалительных цитокинов. Так, ИЛ-1 β сам по себе или в комбинации с ФНО- α , ИЛ-6 может активировать синтез фермента i-NOS, что во

Таблица 6

Содержание цитокинов и факторов роста в крови в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению на р. Тече

Показатель, пг/мл	Облученные лица	Группа сравнения	Границы нормативных значений
	$M \pm SE$ (min-max)	$M \pm SE$ (min-max)	$M \pm SE$ (min-max)
ИЛ-1 β	9,8 $\pm$ 1,3 (0,2–25,4)	7,4 $\pm$ 1,7 (0,7–24,4)	6,3–400
ИЛ-1 α	1,7 $\pm$ 0,7 (0,7–31,0)	1,2 $\pm$ 0,2 (0,3–6,1)	0–51,7
ИЛ-1(RA)	254,0 $\pm$ 63,0 (9,6–2737,5)	269,1 $\pm$ 51,5 (55,6–868,7)	50–1000
ИЛ-2	5,4 $\pm$ 0,5 (0,7–13,8)	5,0 $\pm$ 0,6 (1,2–10,2)	0–10
ИЛ-4	2,6 $\pm$ 0,3 (0,3–12,0)	2,4 $\pm$ 0,2 (0,4–4,1)	0–13
ИЛ-6	3,3 $\pm$ 0,3 (0,2–7,2)	3,3 $\pm$ 0,4 (0,4–8,8)	0–4
ИЛ-8	2,7 $\pm$ 0,6 (0,1–26,3)	5,3 $\pm$ 1,8 (0,3–38,0)	0–10
ИЛ-10	19,4 $\pm$ 2,3 (5,2–119,3)	16,7 $\pm$ 1,2 (4,5–33,7)	0–31
ИЛ-17	5,5 $\pm$ 0,3 (0,7–9,1)	4,6 $\pm$ 0,4 (0,2–8,3)	1–10
КСФ-ГМ	1,9 $\pm$ 1,2 (0,1–55,0)	0,5 $\pm$ 0,1 (0,1–1,3)	0–85
КСФ-Г	10,6 $\pm$ 0,7 (0,03–20,6)	12,6 $\pm$ 1,0 (5,4–23,1)	0–40
TNF α	2,5 $\pm$ 0,3 (0,1–13,1)	3,3 $\pm$ 0,7 (0,6–16,3)	0–5,9
ИНФ α	8,7 $\pm$ 0,6 (0,3–23,8)	9,1 $\pm$ 1,1 (0,6–24,7)	0–5
ИНФ γ	18,1 $\pm$ 1,2 (1,3–32,9)	17,2 $\pm$ 1,4 (2,5–32,7)	0–25

много раз усиливает процесс образования свободных радикалов, которые, в свою очередь, могут являться

токсичными для разных типов иммунных клеток, циркулирующих в крови [18].

У здоровых добровольцев в возрасте 20–25 лет уровень NO²⁻, измеренный в сыворотке крови, составлял от 2,4 до 6,7 мкМ/л, уровень МДА – от 34,0 до 58,4 мкМ/л, концентрация Cu/Zn СОД – от 18,8 до 76,2 нг/мл, что свидетельствовало о достаточно узком диапазоне изменений компонентов окислительно-восстановительного гомеостаза между отдельными индивидуумами молодого возраста, неотягощенными соматической патологией, поэтому эти данные были использованы в качестве референсных.

У облученных лиц, достигших пожилого и старческого возраста, концентрация оксидантов (МДА и NO²⁻), а также антиоксидантного фермента Cu/Zn СОД не имела статистически значимых различий при сравнении с группой сравнения аналогичного возрастного диапазона (табл. 7).

К тому же, как видно из рис. 1, разброс измеренных значений показателей, отражающих окислительно-восстановительный гомеостаз в облученной и контрольной группе, состоящих из пациентов пожилого и старческого возраста, являлся достаточно широким, но при этом хорошо сопоставимым между собой. Повышение уровней МДА свыше референсного значения 58,4 мкМ/л отмечалось у 4,8 % облученных лиц (vs 7,4 % в группе сравнения), повышение NO²⁻ (более 6,7 мкМ/л) выявлено у 23,4 % облученных пациентов (vs 36,4 % в группе сравнения), повышение Cu/Zn SOD выше 76,2 нг/мл отмечено у 73,4 % облученных лиц (vs 71,1 % в группе сравнения). Достоверные отличия между группами не выявлены.

Таким образом, было показано отсутствие выраженных нарушений между основными компонентами, отвечающими за окислительно-восстановительные

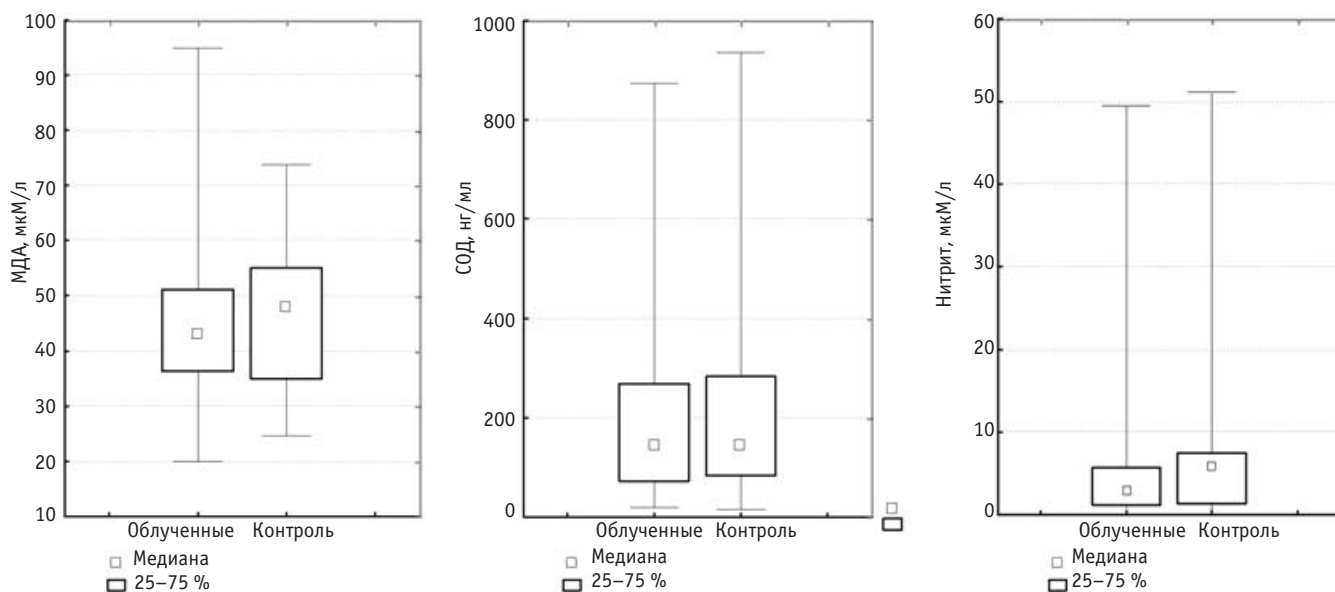


Рис. 1. Разброс измеренных значений оксидантов и антиоксидантов у лиц, подвергшихся хроническому облучению на Южном Урале и в группе сравнения: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза

Таблица 7

Уровни оксидантов и антиоксиданта Cu/Zn SOD в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения
	$M \pm m$ (min–max)	$M \pm m$ (min–max)
МДА, мкМ/л	44,0 $\pm$ 0,9 (20,0–94,9)	46,2 $\pm$ 1,6 (24,6–73,8)
Эндогенный нитрит, мкМ/л	6,3 $\pm$ 1,3 (0–49,5)	5,8 $\pm$ 0,6 (0–51,2)
Cu/Zn SOD, нг/мл	186,9 $\pm$ 10,8 (20,0–873,8)	199,8 $\pm$ 15,5 (16,0–919,8)

Примечение:

МДА – малоновый диальдегид, Cu/ZnSOD – медь-цинк-зависимая супероксиддисмутаза

реакции кроветворных и иммунных клеток в группе облученных людей, что может определять сохранность их количественных и функциональных характеристик на этапе выраженного старения людей, подвергшихся длительному облучению.

Выводы

1. У жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки радиационного воздействия при достижении пожилого и старческого возраста выявлены отклонения лишь по отдельным количественным показателям периферической крови: достоверное снижение численности тромбоцитов у 20,2 % лиц ($p = 0,01$) и тенденция к повышению количества CD95-положительных лимфоцитов ($p = 0,072$).

2. Не отмечено изменений показателей, характеризующих функциональное состояние иммунных клеток: фагоцитарной, лизосомальной активности и интенсивности внутриклеточного кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов.

3. Уровни оксидантов (МДА, эндогенный нитрит) и ключевого фермента антиоксидантной защиты Cu/Zn СОД в отдаленные сроки радиационного воздействия при достижении пожилого и старческого возраста не изменялись по сравнению с равновозрастным контролем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горизонтов П.Д. Гомеостаз. – М.: Медицина. 1981. 576 с.
- Аклеев А.В., Киселев М.Ф. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения р.Теча. – М.: Медбиоэкстрем. 2001. 531 с.
- Akleev A.V., Varfolomeeva T.A., Krestinina L.Y., Dimov G.P. Hemopoiesis in residents of the Techa riverside villages after long-term low-dose rate radiation exposure // In: Radiation Exposure: Sources. Impacts and Reduction Strategies. Ed. by D. Balenovic. E. Stimac. – New York: Nova Publishers. 2012. P. 75–112.
- Akleev A.V., Varfolomeeva T.A. Dynamics of blood cell composition in residents of the Techa riverside villages // Acta Medica Nagasakiensia. 2007. Vol. 52. P. 19–28.
- Алексеева О.Г., Вялова Н.А., Гребенева А.А. и соавт. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья людей, подвергшихся действию продуктов деления урана // Бюлл. радиац. медицины. 1963. № 1а. С. 47–52.
- Шведов В.Л., Аклеев А.В. Радиобиология стронция-90. – Челябинск: УНПЦ РМ. 2001. 302 с.
- Blinova E.A., Veremeeva G.A., Akleyev A.V. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes and mutations in the gene of the T-cell receptor in survivors of chronic radiation exposure // Health Phys. 2012. Vol. 103. № 1. P. 58–60.
- Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. – М.: Наука. 1975. 271 с.
- Degteva M.O., Shagina N.B., Vorobiova M.I. et al. Reevaluation of waterborne releases of radioactive materials from the «Mayak» production association into the Techa River in 1949–1951 // Health Physics. 2012. 102. № 1. P. 25–38.
- Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека. Учебное пособие. – Ленинград. 1986. 37 с.
- Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Метод. рекомендации – Казань. 1979. 11 с.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 тт. – Минск: Беларусь. 2000. 207 с.
- Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Дягилева О.А. и соавт. Особенности клеточного состава и исследование крови пожилых людей // Лабор. медицина. 1998. №1. С. 34–42.
- Козинец Г.И., Новодержкина Ю.К. Стабильность кроветворения и его адаптационные возможности. // Клинич. лабор. диагностика. 1997. №5. С. 16.
- Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – Киев: Здоровье. 1993. 84 с.
- Peter M.E., Legembre P., Barnhart B.C. Does CD95 have tumor promoting activities? // Biochimica et Biophysica Acta. 2005. Vol. 1755. P. 25–36.
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и соавт. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово. 2006. 556 с.
- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи современной биологии. 1997. 117. № 2. С. 155–157.

Поступила: 14.10.2015

Принята к публикации: 12.02.2016

Н.В. Хабарина, Е.В. Есин**УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ СТРУКТУР СРЕДНИХ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ОСНОВНЫХ ВИДАХ АРТРОПАТИЙ****N.V. Khabarina, E.V. Esin****Sonographic Syndromes of Osteochondral Changes of Medium and Small Joints of the Extremities with the Main Types of Arthropathy**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Определить типичные эхографические костно-хрящевые проявления ревматоидного (РеА), реактивного, подагрического артритов, остеоартроза (ОА), суставного синдрома при системной красной волчанке (СКВ) и системной склеродермии (ССД), псориатической артропатии (ПсА) на ранней стадии патологического процесса, проследить их динамику.

Материал и методы: Артросонография выполнена 540 пациентам с суставным синдромом на аппаратах экспертного класса. Выделены основные ультразвуковые симптомы нарушения структуры гиалинового хряща и подлежащей костной ткани, представлены их специфические изменения для каждого вида нозологии.

Результаты: Изменение хрящевой пластинки сустава установлено в 75,4 % наблюдений. Эхографическая картина патологии складывалась из изменения толщины хрящевой пластинки, ее эхогенности, структуры, контуров, наличия или отсутствия дополнительных образований в проекции гиалиновой ткани. Отсутствие патологии со стороны суставного хряща наблюдалось у больных с РеА острого течения ($n = 70$), дебюте подагры ($n = 8$), у пациентов с непродолжительным периодом заболевания СКВ, ССД и ПсА ($n = 19, 16, 69$), ОА у молодых лиц с периодом болезни не более двух лет ($n = 52$). Костные изменения были представлены в двух вариантах: в виде симптома склерозирования субхондрального слоя кости (в 9,9 %); симптома краевых костных разрастаний (5,2 %). Чувствительность метода ультразвуковой диагностики в целом составила 84,4 %, специфичность – 83,1 %, точность – 83,8 %.

Выводы: В результате анализа динамики ультразвуковой картины при ревматоидном и реактивном артрите, остеоартрозе, подагре, псориатической артропатии и суставном синдроме при системной красной волчанке и системной склеродермии установлена прямая корреляционная зависимость между активностью патологического процесса, длительностью заболевания, его рентгенологической стадией и ультразвуковыми проявлениями. Эрозивное разрушение суставного хряща возможно выявить уже через 2,8 мес с момента возникновения деструктивного артрита, дегенеративные изменения и микрокристаллические включения в толщу хрящевой ткани – через 6,1 мес.

Ключевые слова: артропатии, суставной хрящ, костные структуры сустава, ультразвуковая диагностика

Purpose: To determine the typical sonographic osteochondral manifestations of rheumatoid (ReA), reactive, gouty arthritis, osteoarthritis (OA), joint syndrome in systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc), psoriatic arthropathy (PsA) of the early pathological process, trace its dynamics.

Material and methods: Arthrosonography was made for 540 patients with articular syndrome in the expert class machines. The basic structure of the ultrasonic symptoms of hyaline cartilage and underlying bone, their changes are specific for each type of nosology.

Results: The Change in joint cartilage plates installed in 75.4 % of cases. Echographic pattern of pathology consisted of varying the thickness of the cartilage disk, its echogenicity, texture, contour, presence or absence of additional education in the projection of hyaline tissue. The lack of pathology of the articular cartilage was observed in patients with ReA acute course ($n = 70$), the debut of gout ($n = 8$), patients with a short period of the disease SLE, SSc and PsA ($n = 19, 16, 69$ respectively), in OA young people with the period of the disease is not more than 2 years ($n = 52$). Bone changes were presented in two versions: as a symptom of hardening layer subchondral bone (9.9 %), symptoms of marginal bone growths (5.2 %). The sensitivity of ultrasound as a whole was 84.4 %, specificity – 83.1 %, accuracy – 83.8 %.

Conclusions: An analysis of the dynamics of the ultrasound picture in rheumatoid and reactive arthritis, osteoarthritis, gout, psoriatic arthropathy and articular syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis was a direct correlation between the activity of the pathological process, the duration of the disease, its stage of radiological and ultrasound appearances. Erozirovaniye articular cartilage may identify within 2.8 months after the occurrence of a destructive arthritis, degenerative changes and microcrystalline inclusions in the thickness of cartilage – after 6.1 months.

Key words: arthropathy, cartilage, bone structure of the joint, ultrasound diagnostics

Введение

В современной клинической медицине патология суставов, отмечающаяся при большом спектре болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, остается актуальной медико-социальной

проблемой в связи с широкой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости населения, значительными социально-экономическими потерями общества, обусловленными прогрессирующим течением большинства заболеваний суставов, высокими

Институт последипломного профессионального образования
Федерального медицинского биофизического центра
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: khabarin55@yandex.ru

Postgraduate Professional Education Institute of A.I. Burnasyan
Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.
E-mail: khabarin55@yandex.ru

показателями временной нетрудоспособности, инвалидизации, а также большими расходами на восстановительное лечение этих больных [1–3]. Важнейшее значение при этом приобретает совершенствование ранней диагностики наиболее распространенных артропатий, в частности, поражений суставов кистей и стоп, способствующей своевременному началу терапии и тем самым лучшему прогнозу болезни [4].

Вариабельность начала большинства заболеваний суставов, сходство симптоматики на ранних стадиях суставной патологии, отсутствие четких диагностических критериев разных форм артропатий в дебюте заставляют искать определенные клинические признаки, лабораторные или инструментальные маркеры, позволяющие уже на ранних этапах становления болезни предположить ее дальнейшую эволюцию, и путем подбора адекватной и своевременной терапии обеспечить более благоприятный исход и социальный прогноз [5, 6].

Арсенал инструментальных методик диагностики суставных поражений обширен, но не все они равнозначны по информативности. Так, рентгенологические методы исследования показательны исключительно на поздних стадиях болезни, радиоизотопные — дают представление о локализации зон с усиленным кровотоком, но неспецифичны [7, 8]. Внедрение в клиническую практику метода магнитно-резонансной томографии и ультразвуковых исследований расширило возможности установления нозологии [9–13].

На сегодняшний день ультразвуковое исследование суставов при воспалительных заболеваниях является самым перспективным методом в развитии лучевой диагностики. Как методика сканирования суставов конечностей, так и интерпретация полученных результатов постоянно совершенствуются. Требования, предъявляемые к артроэхографии высоки, т.к. в ряде случаев она оказывается альтернативой магнитно-резонансной томографии [14–19].

Большинство опубликованных работ, касающихся применения ультразвука в исследовании суставов, посвящено диагностике ревматоидного артрита [20–25]. Многие годы в литературе идет обсуждение характера эхографической структуры эрозированного суставного хряща, взаимоотношения стадии, степени активности процесса и изменений в интраартикулярных тканях. Уже на ранних стадиях болезни он вовлекается в иммунопатологический процесс под воздействием высоких концентраций провоспалительных цитокинов на хондроциты, способствующих энзиматической резорбции матрикса. В результате контур хряща теряет свою ровность и становится зубчатым. Этот признак встречается в 25,7–41,6 % случаев [26, 27]. Формируются деструктивные локусы на участках между синовиальной оболочкой и гиалиновым хрящом, покрывающим суставные поверхности, а

также в области прикрепления сухожилий и связок [28, 29]. Их особенность заключается в увеличении размеров (даже при незначительном прогрессировании деструкции) в большей степени в глубину, чем в ширину [30, 31]. Длительное сопоставление морфологических изменений и ультразвуковых признаков эрозивного процесса позволило W.W. Gibbon (1996) определять давность возникновения деструкций. Им было установлено, что для старых эрозий характерен ободок склерозирования. Достоверной корреляции между размером очагов резорбции и длительностью заболевания выявлено не было.

К эхографическим симптомам ревматоидного артрита (РА) относят также изменение толщины хряща. R.J. Lund и соавт. (1995), изучая эхограммы больных РА с поражением коленного сустава, пришли к выводу, что истончение хрящевой ткани наступает одновременно с началом эрозивного процесса. Дальнейшими исследованиями отечественных ученых это опровергнуто. Было обнаружено, что на раннем этапе деструкции за счет отека хрящ первоначально утолщается (в среднем на 0,1–0,6 мм). Хроническое воспаление приводит к уменьшению толщины хрящевой пластины. Прогрессирующая деструкция гиалиновой ткани приводит к полному его разрушению сначала на отдельных участках, а затем тотально. В результате в патологический процесс вовлекается субхондральный слой эпифизов с локализацией костных эрозий в эпифизальных и метафизальных отделах костей [13, 32].

Работ, посвященных проблеме диагностики остеоартроза (ОА), значительно меньше, чем ревматоидному артриту. Имеющиеся немногочисленные публикации касаются исключительно гонартроза [6, 15, 24]. Основными критериями в распознавании остеоартроза являются изменения хряща и костных структур. Прежде всего, это истончение гиалинового слоя на суставных поверхностях как следствие преобладания катаболических процессов. По результатам И.Л. Терсковой и соавт. (2003), этот признак встречается в 58,6 % наблюдений, причем в 11,2 % из них отмечается неравномерное уменьшение толщины пластинки, в 14,6 % она практически не определяется. Более подробное описание изменений хряща приведено в работах Е.М. Ермак [15]. Этим автором указывается, что истончение хрящевого компонента сопровождается нарушением его структуры и экзогенности, в частности, повышением плотности (нарушение упруго-эластических свойств гиалиновой ткани), появлением неоднородности (за счет разволокнения коллагенового каркаса). Суставная щель по мере исчезновения хряща суживается. Этот признак выявлен многими учеными еще на начальном этапе изучения данной проблемы. И, наконец, наиболее специфичным симптомом остеоартроза считается визуализация краевых остеофитов различных размеров.

Литературного материала по эхографии экстра- и интраартикулярных структур при системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), псориатической артропатии (ПсА) и реактивном артрите (РеА) крайне мало. К сожалению, исследований суставных изменений на уровне средних и мелких суставов конечностей при данных заболеваниях в доступной литературе не обнаружено.

При артрозографии в диагностике подагрического артрита (ПдА) на уровне крупных суставов конечностей было установлено, что наряду с воспалительными проявлениями болезни (синовитом) в суставах, встречаются и деструктивные изменения различной степени выраженности. Преобладания какого-либо симптома не обнаружено, все признаки визуализировались с одинаковой частотой [33]. Замечено, что в зависимости от типа пораженного сустава ультразвуковая картина подагрического артрита имела незначительные отличия [34]. Так, в тазобедренных суставах преобладала деструкция суставных поверхностей в виде уплощения головки бедренной кости с неровностью ее контуров, а в коленных — неспецифические воспалительные проявления по типу синовита. Публикаций по эхографической диагностике этой нозологии в раннем периоде не найдено. Кроме того, исследователями не затронуты вопросы поражения мелких суставов, не определена степень специфичности УЗ-симптомов, не освещены вопросы точности ультразвукового метода при этом виде патологии, возможности дифференциальной диагностики с остеоартрозом и другими артропатиями.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью и задачами были обследованы 540 пациентов с суставным синдромом, находившихся на лечении в ревматологическом и терапевтическом отделениях многопрофильной больницы в 1996–2013 гг. Количество мужчин составило 226 человек (41,8 %), женщин — 314 (58,2 %). Возраст колебался от 16 до 79 лет (средний показатель — $45,1 \pm 23,6$ года, что свидетельствует о преобладании трудоспособного контингента населения). Длительность болезни варьировала от трех дней до четырех лет. Средняя продолжительность болезни достигала $1,2 \pm 0,8$ года.

В исследование включались пациенты с суставным синдромом при следующих видах артропатий: ревматоидном артрите ($n = 167$); реактивном артрите ($n = 110$); остеоартрозе ($n = 64$); системной склеродермии ($n = 51$); системной красной волчанке ($n = 32$); псориатической артропатии ($n = 46$); подагрическом артрите ($n = 30$) при отсутствии у них выраженных полиорганных проявлений патологии, тяжелых сопутствующих заболеваний или обострений сопутствую-

ющих заболеваний, способных повлиять на клинические проявления суставного синдрома;

Ультразвуковое исследование выполняли на аппаратах:

1. Sequoia (Acuson, Япония), линейным датчиком 8–13 МГц;
2. Ju-22 (Philips, Германия), линейным датчиком 7–15 МГц.

Исследование суставов осуществлялось без предварительной подготовки больного.

Получив изображение интра- и экстраартикулярных тканей, проводили детальное изучение их формы, контуров, структуры (обращали внимание на характер эхогенности, однородность элементов, наличие патологических образований).

Проводили следующие обязательные количественные измерения интраартикулярных элементов: определяли ширину суставной щели в статическом положении и в процессе динамического исследования, толщину гиалинового хряща, размеры имеющихся краевых разрастаний и свободных патологических фрагментов в полости сустава.

УЗИ средних и мелких суставов произведено всем больным в момент поступления на стационарное лечение и через 1 мес пребывания в нем. Повторное обследование назначалось для уточнения прогрессирования структурных изменений у лиц неоднократно лечившихся в стационаре и имеющих предыдущие заключения специалистов лучевой диагностики, и с целью оценки эффективности проводимой патогенетической базисной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 5.0. Осуществлялся расчет относительной частоты выявления патологических изменений, а также 95 %-ный доверительный интервал с учетом числа наблюдений. Средние значения представлялись в форме $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение переменной, а σ — среднеквадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

Изменения хрящевой пластинки

Изменение хрящевой пластинки сустава установлено в 716 наблюдениях (75,4 %). Отсутствие патологии со стороны гиалинового хряща наблюдалось в 234 исследованиях у больных с РеА острого течения ($n = 70$), дебюте подагры ($n = 8$), у пациентов с непродолжительным периодом заболевания СКВ, ССД и ПсА ($n = 19, 16, 69$), ОА у молодых лиц с периодом болезни не более двух лет ($n = 52$). Для них контуры, размеры и структура хряща соответствовали нормальным значениям и характеристикам.

Частота выявления признаков патологического изменения хрящевой ткани по данным УЗИ в зависимости от нозологии представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота изменений хрящевой пластинки в зависимости от вида нозологии и типа сустава

Пораженные суставы	Нозология/число УЗИ, выявивших изменения суставов, %						
	РА	СКВ	ССД	РеА	ПсА	ОА	ПдА
Голеностопный	12,2	0,6	0,1	3,3	0,4	2,5	0,3
Лучезапястный	10,5	0,9	—	0,6	—	1,6	—
Пястно-фаланговые	1,4	0,6	—	0,3	—	0,4	—
Плюсне-фаланговые	0,8	—	—	0,3	0,3	0,3	0,5
Межфаланговые кисти	14,7	0,6	1,2	—	—	2,4	—
Межфаланговые стопы	4,0	—	0,2	1,1	0,3	3,2	1,1
Всего	43,6	2,7	1,5	5,6	1,0	10,4	1,9

Изолированное изменение одного сустава обнаружено при 212 эхографиях, в 504 — наблюдалась полиартропатия. Всего патология хрящевых структур выявлена в 985 суставах, причем наиболее часто (в 24,7 %) отмечено сочетанное поражение межзапястных, запястно-пястных (12,6 %), II–V пястно-фаланговых сочленений кисти (11,6 %), межфаланговых соединений кисти и I, II, IV пальцев стопы (4,4 %). Симметричность суставной локализации характерна для РА, РеА, ССД, ОА, ПсА; асимметричная — СКВ, ПдА (в 58,4 % и 17,0 % наблюдений соответственно).

Эхографическая картина патологии характеризовалась изменениями толщины хрящевой пластинки, ее эхогенности, структуры, контуров, наличием или отсутствием дополнительных образований в проекции гиалиновой ткани.

Среди основных метрических нарушений толщины хряща в его неминерализованной части необходимо отметить истончение (86,3 % случаев): диффузное (равномерное или неравномерное, чаще выявляемое по латеральной стороне сустава) и на ограниченном участке. Причем первый вариант наблюдался у больных с ССД, РА, РеА, ПдА и ОА продолжительностью заболевания свыше двух лет. Локальное уменьшение слоя хрящевой пластинки было характерно для СКВ и ПсА в краевых отделах, для ОА — по оси максимальной нагрузки. В среднем истончение гиалиновой ткани (по всем суставам) достигало $0,6 \pm 0,3$ мм. Взаимосвязи между степенью истончения суставного хряща и нозологическими формами патологии выявлено не было ($r = +0,003$). Области наибольших изменений представлены в табл. 2.

Утолщение хрящевой пластинки выявлено в 0,8 % наблюдений. При этом оно прослеживалось или на протяжении всего хряща, или на одном (чаще всего центральном) участке и составляло $0,6 \pm 0,2$ мм. Данный признак зафиксирован при ОА нулевой рентгенологической стадии, а также при СКВ. Подобное состояние, возможно, было связано с фрагментацией коллагена и пропитыванием его поверхности синовиальной жидкостью, приводящей к разбуханию хряще-

Таблица 2

Преимущественная локализация и параметры истончения хрящевой пластинки

Локализация истончения суставного хряща	Толщина хрящевой пластинки в мм
Ладьевидная кость	$0,9 \pm 0,2$
Полулунная кость	$0,7 \pm 0,4$
Таранная кость	$0,5 \pm 0,3$
уровень дистального эпифиза лучевой кости	$0,6 \pm 0,2$
головки средних фаланг II–IV пальцев кисти	$0,28 \pm 0,1$
головки средних фаланг II–IV пальцев стопы	$0,31 \pm 0,5$

вого матрикса и увеличению его объема. Отсутствие изменения толщины хрящевого компонента обнаружено у 12,9 % больных. Это были пациенты с начальными проявлениями заболевания или с незначительной продолжительностью патологического процесса (до шести месяцев).

Нарушение эхогенности хряща состояло в ее увеличении при всех нозологиях без исключения (в 75,4 %). При эхографии он приобретал пониженную или среднюю эхоплотность, а также зернистую структуру. Неизменная картина гиалиновой пластинки при УЗИ была представлена в 24,6 %. Отсутствие повышения эхогенности хрящевой ткани было характерно для пациентов РА с минимальной степенью активности процесса и длительностью заболевания не более 1 года, а также при СКВ, ССД и ПсА, существующих на протяжении 1–2 лет.

Изучение состояния контуров суставного хряща позволило констатировать изменение как внешней, так и внутренней его границы. Внешний раздел (хрящ — синовиальная жидкость) имел или ровные (в 234 исследованиях), или неровные контуры (в 482 случаях). Последние дифференцировались отчетливо в результате дегенеративных или эрозивных дефектов хрящевой ткани в 468 наблюдениях. Нечеткость была обусловлена тотальным или субтотальным развитием паннуса (26 больных), представленного при эхографии аваскулярным образованием вуалеобразной формы пониженной эхогенности без четких границ, примыкающим с одной стороны к суставной сумке, с другой — к хрящевой пластинке. Данное состояние при ЦДК сопровождалось наличием признаков умеренной васкуляризации в зонах хондросиновиальных контактов.

Внутренний контур хряща в большинстве случаев был четким ровным (96,5 %), однако у 3,5 % больных отмечалось нарушение дифференциации места контакта неминерализованной части гиалиновой ткани с кальцинированным комплексом хрящ — субхондральная кость. Подобный признак визуализировался при РА с момента полной резорбции хряща ($n = 21$) и

ОА III рентгенологических стадий ($n = 4$). Неровность внешнего контура хрящевой пластинки в зависимости от вида нозологии имела некоторые особенности. Так, при РА, СКВ, ПсА за счет появления участков размягчения в хрящевой ткани ее наружная граница приобретала изъеденные фестончатые контуры. При этом размер дефектов ткани был различен (от 0,3 до 1,4 мм) и эхографически проявлялся кратероподобными участками с рваными нечетко отграниченными от окружающих структур краями, расположенными как в периферических отделах суставной поверхности, так и по всему объему хрящевой пластинки, с глубиной поражения от 0,3 до 2 мм. Появление хрящевых эрозий отмечено в среднем через $0,7 \pm 0,2$ года от начала заболевания при РА и ПсА, $1,1 \pm 0,8$ года при СКВ. Единичные дефекты выявлены в 177 наблюдениях, в остальных 539 исследованиях отмечены множественные, сливающиеся между собой очаги деструкции, расположенные сгруппировано (чаще всего по наружному краю поверхности сустава, т.е. вне зоны осевой функциональной нагрузки) или по всей протяженности артикулярного хряща.

Способность к восстановлению суставного хряща зависела от глубины повреждения, площади поврежденного участка, условий существования хряща после прекращения патологического воздействия. Репаративная реакция хрящевой ткани наблюдалась в отношении неглубоких, частичных повреждений. У ряда пациентов РА ($n = 21$) с продолжительной ремиссией по дну плоских эрозий определялся узкий гиперэхогенный ободок с неровными четкими контурами толщиной до 0,1–0,3 мм, появившийся, вероятно, в результате отложения солей кальция в основном веществе. У пациентов с часто повторяющимися обострениями заболевания отграничивающего ободка не выявлялось. Поверхностные эрозии были характерны для СКВ, ПсА и начальных стадий РА. Диаметр их не превышал 0,4–0,7 мм при ПсА и 0,6–1,1 мм при СКВ. Прогрессирование деструкции при РА было более агрессивно, поэтому размер эрозий для данной болезни составил 1,0–1,4 мм с тенденцией к распространению в глубину хрящевой пластинки. Поражение только поверхностного хрящевого слоя отмечено в 12,9 % случаях по отношению к общему количеству выявленного симптома, до 1/4–1/3 толщины хряща – в 38,5 %, от 1/2–3/4 – 30,7 % и на всю глубину (до субхондральных отделов эпифизарной части кости) – в 17,9 %. Эрозии выявлялись преимущественно в хрящах межзапястных, пястно-фаланговых и лучезапястных суставов.

При ОА внешний контур гиалиновой ткани становился неровным за счет дефектов пластинки треугольной формы (с вершиной, направленной в сторону субхондрального слоя) размерами 0,3–0,4 × 0,1–0,2 мм – до 1,6 × 1,0 мм, достигающих до минерализованной части хряща и подлежащей к ней

костной ткани эпифизов. Основание зоны патологии имело неровные края. Данные изменения выявлены у 25 пациентов.

Нарушение структуры хряща проявлялось возникновением дополнительной границы раздела сред в неминерализованной его части, утратой однородности внешних слоев хрящевой ткани (20,0 %), с появлением в ряде случаев на этом участке гиперэхогенных линейных параллельных суставной поверхности включений (11,7 %). Этот симптом наблюдался при ОА, ССД и РеА затяжного течения у пациентов старше 51 года. При ПдА (в 2,6 % исследований) в проекции хряща визуализировались линейные, вертикально ориентированные гиперэхогенные включения толщиной до 0,2 мм, отстоящие друг от друга на расстоянии 0,3–0,5 мм.

Изменения костной ткани

Все четко визуализируемые костные изменения можно разделить на два основных типа: симптом склерозирования субхондрального слоя кости; симптом краевых костных разрастаний. Непосредственные изменения костной структуры эпифизов, выявляемые другими лучевыми методами исследования, с достоверностью отсутствовали. В силу этого, в настоящем исследовании они не учитывались.

Симптом склерозирования субхондрального слоя кости выявлен при 94 (9,9 %) УЗИ у пациентов с РА ($n = 51$), ОА ($n = 21$), СКВ ($n = 3$), ССД ($n = 6$), РеА у лиц старше 51 года ($n = 13$). Изменению подвергались голеностопный (11,2 %), плюсне-фаланговые суставы (12,6 %); кости дистального ряда запястья (6,7 %), в том числе трапециевидная (2,6 %), головчатая (2,4 %) и правая крючковидная (1,7 %); межфаланговые сочленения рук и ног (22,0 %). Эхографически данный симптом проявлялся локальным (15,4 %) или диффузным (30,1 %) утолщением комплекса кальцинированный хрящ–субхондральная кость, из них в 23,6 % наблюдений – с диффузной мелкоочаговой фрагментацией и в 6,5 % – с образованием кратероподобных дефектов, заполненных гиперэхогенным грубоволокнистым субстратом с признаками васкуляризации, с максимальной выраженностью в зонах хондросиновиальных контактов и области энтезов. Единичные эрозии субхондрального слоя до 1,0–3,0 мм в диаметре обнаружены у 7 пациентов при РА. Они имели четко визуализируемый ободок склероза толщиной $0,7 \pm 0,14$ мм, окаймляющий всю зону дефекта. В среднем толщина подлежащего гиперэхогенного подхрящевого слоя составляла $1,0 \pm 0,3$ мм.

Пролиферативные изменения по периферии суставного хряща проявлялись в виде формирования хондроидных регенератов (хондроцитов) с последующим возобновлением процесса перихондральной оссификации и образованием остеофитов. Данные изменения выявлены в 49 случаях (5,2 %) у больных

ОА; РеА, РА, ПдА у пациентов старше 51 года за счет развития ОА; а также при ПсА продолжительностью заболевания более трех лет. При СКВ ни в одном из наблюдений дополнительных костных структур не выявлено. Локализация краевых гиперэхогенных разрастаний зависела от анатомической особенности строения сустава: в средних диартрозах кисти и стопы они располагались по наружному краю сочленяющихся поверхностей (передне-наружному краю эпифиза большеберцовой, лучевой, латеральной поверхности таранной костей), в соединениях пальцев — по боковым и тыльным поверхностям фаланг. Конфигурация артикулярной поверхности патологически измененных суставов была нарушена в 8,4 % исследований, сохранялась без особенностей — в 12,7 %. Размер остеофитов составил от 1,3 до 6,0 мм, в среднем $3,2 \pm 0,4$ мм. Форма их была различной: шиповидной (13,7 %), грибовидной (7,5 %). Количество краевых костных разрастаний было единичным (17,5 %) или множественным (3,7 %). Остеофиты имели различную степень минерализации, при этом в ходе эхографии они визуализировались как гиперэхогенные образования, не дающие (в начальной стадии обызвествления) или дающие акустическую тень. Точность диагностики эхографических синдромов представлена в табл. 3.

Таблица 3

Информативность эхографии в выявлении основных эхографических ревматологических синдромов

Эхографические синдромы	Информативность УЗИ в выявлении синдрома, %, $n = 950$		
	Se	Sp	Ac
Изменение хрящевой пластинки	72,5	82,0	77,3
Изменение костной ткани	96,2	84,2	90,2

Выводы

1. В результате анализа динамики ультразвуковой картины при ревматоидном и реактивном артритах, остеоартрозе, подагре, псориатической артропатии и суставном синдроме при системной красной волчанке и системной склеродермии установлена прямая корреляционная зависимость между активностью патологического процесса, длительностью заболевания, его рентгенологической стадией и ультразвуковыми проявлениями.

2. В дебюте заболевания при ревматоидном артрите, СКВ, псориатической артропатии, тяжелом течении реактивного артрита отмечена деструкция гиалиновой ткани. При прогрессировании заболевания выявлена тенденция к распространению эрозий по площади и глубине хрящевой пластинки только при ревматоидном артрите, появление элементов дегенерации ткани на фоне деструкции — при псориатической артропатии. Для системной красной волчанки и

системной склеродермии характерна незначительная динамика ультразвуковых проявлений.

3. Эхографическими особенностями подагрического артрита на начальном этапе патологического процесса является отсутствие нарушения структуры хрящевой пластинки. Остеоартроз проявляется постоянно нарастающими дегенеративными процессами в гиалиновой ткани.

4. Поражение костно-хрящевой ткани отмечается при артропатиях в 90,5 % случаев. Чувствительность метода ультразвуковой диагностики в целом составила 84,4 %, специфичность — 83,1 %, точность — 83,8 %.

5. Эрозирование суставного хряща возможно выявить уже через 2,8 мес с момента возникновения деструктивного артрита, дегенеративные изменения и микрокристаллические включения в толщу хрящевой ткани — через 6,1 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончаров Н.Г. Социально-гигиенические аспекты инвалидности, клинко-функциональные особенности. медико-социальная экспертиза и реабилитация при болезнях костно-мышечной системы. — М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2001. 61 с.
2. Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема // Русский мед. журнал. 2010. Т. 18. № 11(275). С. 729–734.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: научное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 720 с.
4. Насонов Е.Л. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологии: проблемы и решения // Научно-практич. ревматология. 2008. № 2. С. 4–5.
5. Иванова О.Н., Соболев Ю.А., Пядова Е.А. и соавт. Сравнительный анализ артрозонографических и рентгенологических изменений суставов при ревматических заболеваниях // Научно-практич. ревматология. 2013. № 4. С. 11–15.
6. Бабаев М.В., Волков Г.П. Сравнительная оценка рентгенографической и ультразвуковой диагностики дегенеративных поражений коленного сустава // Сб. науч. работ III Российск. науч. форума «Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике XXI века. Радиология 2002». — М. 2002. С. 17–18.
7. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова Н.В. и соавт. Антицитруллиновые антитела и данные магнитно-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом // Тер. архив. 2010. Т. 80. № 10. С. 72–77.
8. Брюханов А.В., Федоров В.В., Михальков Д.Ф. Магнитно-резонансная томография в диагностике остеоартритов крупных суставов // Сиб. мед. журнал. 1998. Т. 13. № 1–2. С. 28–30.
9. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. К вопросу о ранней диагностике ревматоидного артрита // Научно-практич. ревматология. 2009. № 2. С. 7–10.

10. Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, Scintigraphy, ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Arthritis & Rheumatism*. 2009. Vol. 42. P. 1232–1245.
11. O'Connor P.J. US in early diagnosis and monitoring // *ERR 2009. Book of Abstracts*. — Vienna. 2009. № 19. Suppl. 1. S.37.
12. Bianchi S., Martinoli C., Damiani S., Derchi L.E. High frequency US of the hand and wrist // *Eur. Radiol*. 2009. Vol. 9. № 6. P. 16–17.
13. Черемис Н.А. Особенности диагностики ревматоидного артрита на ранней стадии. — М.: Автореф. дис. канд. мед. наук. 2005. 23 с.
14. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения // *Росс. мед. вести*. 2013. № 4. С. 24–27.
15. Ермак Е.М., Кинзерский А.Ю. Диагностика ранних стадий деструкции суставного хряща и ряда преартрозных факторов // *Ультразвуковая и функц. диагностика*. 2002. № 2. С. 297–298.
16. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study) // *Arthritis & Rheumatism*. 2005. Vol. 11. P. 3381–3390.
17. Kaposi P.N. The role of US angiography in rheumatological practice // *Eur. Radiol*. 2009. Vol. 9. № 6. P. 32–33.
18. Olivieri I., Barozzi L., Peierro A. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging // *Arthritis & Rheumatism*. 2006. Vol. 39. № 9. P. 1524–1528.
19. Ostergaard M., Ejbjerg B.J., Szkudlarek M. et al. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, Ultrasonography, conventional radiography and computed tomography // *Best Practice & Res. Clin. Rheumatol*. 2009. Vol. 19. № 4. P. 91–116.
20. Scheel A.K., Herman K.-G.A., Ohrndorf S. et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, Ultrasonography, magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints // *Ann. Rheumatis Diseases*. 2006. Vol. 65. № 7. P. 595–600.
21. Szkudlarek M., Klarlund M., Narvestad E. et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination // *Arthritis Res. & Therapy*. 2008. Vol. 143. № 4. P. 572–579.
22. Перова Т.Б., Завадовская В.Д., Екимова Л.С. Эхографические признаки ревматоидного поражения коленных суставов // *Сб. матер. Невского радиолог. форума «Из будущего в настоящее»*. — СПб. 2003. С. 104–105.
23. Завадовская В.Д., Перова Т.Б., Ходашинская А.В., Сапрыкина Э.В. Роль ультразвукового исследования в оценке активности ревматоидного артрита // *Визуализация в клинике*. 2011. № 17. С. 33–36.
24. Мач Э.С., Пушкова О.В. Ультразвуковая характеристика артрита коленного сустава при ревматических болезнях // *Визуализация в клинике*. 2009. № 19. С. 18–22.
25. Grassi W., Tittarelli E., Pirani O. et al. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis // *Scand. Rheumatol*. 2003. Vol. 22. № 2. P. 243–247.
26. Русакова М.С., Грицман Н.Н., Сперанский А.И., Мирзоева С.М. Данные иммуноморфологического исследования суставного хряща при ревматоидном артрите // *В сб. науч. трудов: «Современные проблемы патогенеза и терапии ревматических заболеваний»*. — Рига. 1985. № 15. С. 62–65.
27. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Логинова Т.К., Тимофеев В.Т. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита // *Научно-практич. ревматология*. 2011. № 1. С. 15–17.
28. Harland U., Sattler H. *Ultraschallfibel Orthopadie. Traumatologie. Rheumatologie*. — Berlin. Heidelberg. New York. London: Springer Verlag. 2001. 33 pp.
29. Еров Н.К., Майрансаева С.Н. Вопросы диагностики моно- и олигоартритов различной этиологии // *Вопросы ревматизма*. 2012. № 2. С. 41–44.
30. Alsaarela E., Suramo I., Tervonen O. Evaluation of humeral head erosion in rheumatoid arthritis: A comparison of ultrasonography, MRI, computed tomography and plain radiography // *Brit. J. Rheumatol*. 2008. Vol. 37. P. 1152–1156.
31. Harris E.D. The bone and joint decade: a catalyst for progress // *Arthritis & Rheumatism*. 2011. Vol. 44. P. 1967–1970.
32. Khanna D., Ranganath V.K., Fitzgerald J. et al. Increased radiographic damage scores at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in older patients are associated with osteoarthritis of the hands, but not with rapid progression of damage // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 24. № 5. P. 2284–2292.
33. Dieppe P., Swan A. Identification of crystals in synovial fluid // *Ann. Rheumatis Diseases*. 2007. Vol. 58. P. 261–263.
34. Мач Э.С., Пушкова О.В., Северинова М.В. Поражение суставов при подагре (по данным артросонографии) // *В сб. матер. IV съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине*. — М. 2003. С. 275.

Поступила: 26.12.2014

Принята к публикации: 12.02.2016

**В.А. Бессонова¹, П.В. Гаврилов², А.А. Комарский^{1, 3},
С.Р. Корженевский¹, А.С. Чепусов^{1, 3}**

СНИЖЕНИЕ ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ НА ПАЦИЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИАГНОСТИКИ С ПОМОЩЬЮ ЦИФРОВЫХ ИМПУЛЬСНЫХ НАНОСЕКУНДНЫХ РЕНТГЕНОВСКИХ КОМПЛЕКСОВ

**V.A. Bessonova¹, P.V. Gavrilov², A.A. Komarskiy^{1, 3}, S.R. Korzhenevskiy¹,
A.S. Chepusov^{1, 3}**

Reduction of Patient Radiation Dose During Diagnostics with the Digital Pulsed Nanosecond X-ray Systems

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование диагностических и эксплуатационных возможностей импульсного наносекундного рентгенодиагностического комплекса (ИРК) по сравнению с серийно выпускаемыми комплексами на базе рентгеновских аппаратов с трубками постоянного тока при использовании цифровых плоскопанельных приемников излучения.

Материал и методы: В исследовании рассмотрено три рентгенодиагностических комплекса с цифровыми детекторами: импульсный аппарат Ясень-01 с детектором Carestream DRX-1, мобильный аппарат Definium AMX 700 с детектором производства General Electric, стационарный комплекс Evolution HV производства Stephanix с детектором Canon CXDI-40EC. Сравнение диагностических систем произведено по субъективной оценке качества получаемых диагностических изображений органов грудной клетки, а также по измеренным эквивалентным дозам. Для дозиметрических измерений использованы широкодиапазонный дозиметр ДКС-АТ 1123 и дозиметр универсальный для контроля характеристик рентгеновских аппаратов Unfors Xi.

Результаты: Анализ цифровых рентгеновских снимков позволяет сделать вывод, что полученные при использовании ИРК изображения не уступают по качеству снимкам, зарегистрированным мобильным цифровым рентгенодиагностическим комплексом Definium AMX 700, и совсем незначительно уступают качеству изображения стационарного рентгенодиагностического комплекса Evolution HV. При этом дозовая нагрузка на пациента от ИРК в 20–25 раз меньше, в сравнении с комплексами на базе рентгеновских аппаратов с трубками постоянного тока.

Выводы: Использование импульсных наносекундных рентгеновских аппаратов вместе с цифровыми приемниками излучения позволяет при сохранении качества изображения снизить дозовую нагрузку на пациента до 25 раз. Это особенно актуально при эксплуатации рентгенохирургических аппаратов типа С-дуга с плоскопанельным детектором излучения, работающим в режиме реального времени, так как позволяет существенно увеличить длительность проведения процедур под рентгеновским контролем, снизить дозовую нагрузку не только на пациента, но и на медицинский персонал.

Ключевые слова: импульсный рентгенодиагностический комплекс, снижение дозовой нагрузки, эквивалентная доза, рентгеновское излучение, цифровой приемник излучения

ABSTRACT

Purpose: Investigation of diagnostic and operational capabilities of pulsed nanosecond X-ray complex compared with commercial X-ray systems based on DC-tubes using digital flat panel detectors.

Material and methods: 3 X-ray systems are considered: pulsed X-ray source Jasen-01 with Carestream DRX-1 detector, Definium AMX 700 mobile apparatus with General Electric detector, Evolution HV complex with Canon CXDI-40EC panel detector. The analysis of these systems is based on images quality evaluation and effective dose measurement. DKS-AT 1123 detector and Unfors Xi dosimeter are used for devices radiation parameters control.

Results: Analysis of digital X-ray images shows good results of pulsed system. Snapshots taken by using this device have the same quality as one obtained with Definium AMX 700 system, and its insignificantly is worse than a typical one for Evolution HV. Using pulsed X-ray source with digital detector, we achieve up to 25 times dose decreasing compared with commercial systems with DC-tubes.

Conclusion: Application of pulsed X-ray sources with digital detectors allows to reduce the dose by 25 times comparing with DC-sources. This result is especially important for C-arm device exploitation. Since it operates in real-time mode, application of pulsed X-ray systems with the digital detector significantly decreases patients and medical staff dose and increases the duration of the procedures under X-ray control.

Key words: pulsed X-ray diagnostic system, reduction of radiation exposure, equivalent dose, X-ray, digital detector

Введение

Опыт эксплуатации частотных рентгеновских аппаратов для интроскопии, формирующих импульсы наносекундного диапазона длительности, показал, что невозможно пользоваться имеющимися в прак-

тике таблицами экспозиции, предназначенными для аппаратов с трубками постоянного тока. Требуется уменьшать уставки длительности экспозиции, иначе снимки получаются переэкспонированными. Например, в медицинской диагностике для сним-

¹ Институт электрофизики УрО РАН, Екатеринбург.
E-mail: sk@iep.uran.ru

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ

³ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург

¹ Institute of Electrophysics, Ural Branch of the RAS, Ekaterinburg, Russia. E-mail: sk@iep.uran.ru

² Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia.

³ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia.

ка легких на аппарате постоянного тока типичные уставки экспозиции имеют значения от 5 до 10 мАс, а на импульсном аппарате — от 1,2 до 2,0 мАс, что в 4–5 раз ниже. Работы, проведенные нами ранее, позволили объяснить данный факт [1, 2]. Дело в том, что в состав медицинских фотографических приемников излучения входят усиливающие рентгенолюминесцентные экраны, характеризующиеся, кроме всего прочего, эффектом послесвечения, длительность которого составляет сотни микросекунд для любых рентгенолюминесцентных материалов [3]. Генерация рентгеновского излучения с помощью рентгеновской трубки с термоэмиссионным катодом и минимальной длительностью экспозиции более нескольких десятков миллисекунд, что на несколько порядков превышает длительность послесвечения, не позволяет использовать эффект послесвечения рентгенолюминесцентных экранов для снижения дозы, требующейся для формирования изображения. Однако генерация излучения с помощью рентгеновской трубки с холодным взрывоэмиссионным катодом в виде серии импульсов наносекундной длительности с частотой следования порядка нескольких килогерц позволяет полностью использовать эффект послесвечения и в разы снизить дозу, необходимую для получения качественного снимка [4, 5].

В последние годы в рентгеновской технике как для медицинской диагностики, так и для дефектоскопии наблюдается устойчивая тенденция к переходу от фотографических приемников излучения к цифровым. В данной работе рассматриваются возможности и особенности эксплуатации наносекундных импульсных частотных рентгеновских аппаратов с цифровыми приемниками излучения.

Материал и методы

Как и в фотографических пленочных приемниках излучения, рентгеновские кванты, попадающие на

приемник, не сразу взаимодействуют с пленкой или полупроводниковым слоем детектора. На первом этапе формирования изображения ионизирующее излучение взаимодействует с рентгенолюминесцентным материалом, поглощающим рентгеновские кванты с конвертацией их в световые фотоны. Затем свет преобразуется в электрический сигнал (рис. 1).

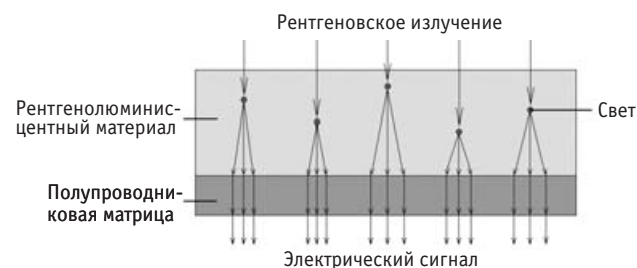


Рис. 1. Схема преобразования рентгеновского излучения в электрический сигнал

Таким образом, основным элементом цифрового плоскостового детектора является матричная панель на основе аморфного кремния, на которую нанесен слой рентгенолюминесцентного материала. В роли последнего в настоящее время используется либо CsI, либо Gd_2O_2S . При этом не важно, по какой технологии изготавливается и работает полупроводниковая подложка. Принципиально важным является обязательное использование в конструкции детектора рентгенолюминесцентных материалов, аналогичных материалам, используемым в усиливающих экранах пленочных приемников излучения, которые, как уже указывалось раньше, не могут мгновенно прекратить свечение в момент завершения облучения рентгеновским излучением. Например, для экранов Ренэкс ЭУ-ГЗ на основе гадолиния нами были получены следующие результаты: при длительности рентгеновского импульса 0,1 мкс время затухания

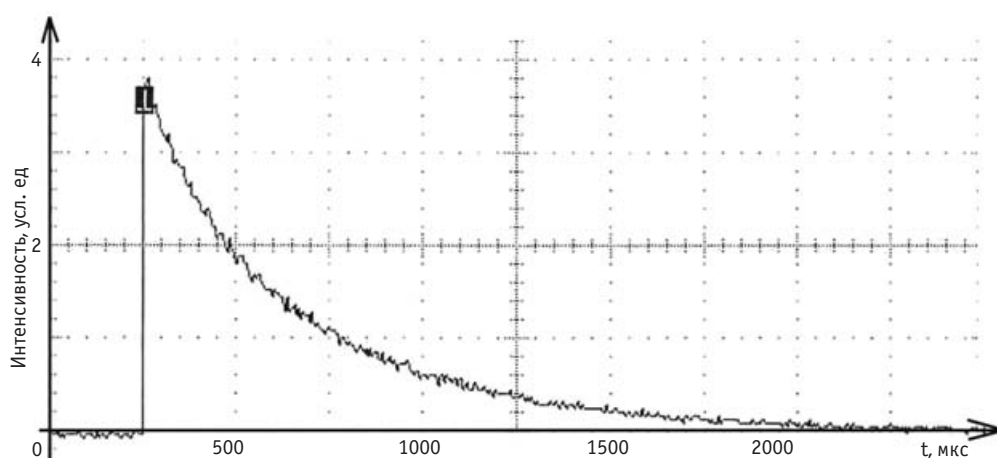


Рис. 2. Послесвечение рентгеновского усиливающего экрана Ренэкс ЭУ-ГЗ

Таблица 1

Характеристики рентгенодиагностических комплексов

Показатель	ИРК	Definium AMX 700, (мобильный)	Evolution HV, (стационарный)
Анодное напряжение, кВ	100–110	95–105	40–150
Диапазон экспозиций, мАс	0,10–150	0,44–200	0,10–500
Потребляемая мощность, кВт	4	12,5	100
Масса, кг	45	468	—
Напряжение электропитания, В	220	220	380
Приемник излучения	Плоскопанельный Carestream DRX-1	Плоскопанельный General Electric	Плоскопанельный Canon CXDI-40EC

хания послесвечения люминофора составляет более 1000 мкс (рис. 2), что на несколько порядков больше длительности наносекундного импульса от излучения рентгеновского аппарата, возбуждающего свечение.

Таким образом, рентгенолюминесцентный материал продолжает испускать фотоны света в течение сотен микросекунд после поглощения рентгеновских фотонов. Данный факт позволяет предположить, что использование импульсных рентгеновских аппаратов для проведения медицинских рентгенографических исследований с цифровым приемником излучения должно привести к снижению дозовой нагрузки на пациента по сравнению с рентгеновскими аппаратами с трубкой постоянного тока, как и при использовании пленочных приемников.

Для точного определения эффективности работы импульсного рентгеновского аппарата и цифрового приемника излучения было проведено сравнительное испытание импульсного рентгенодиагностического комплекса (ИРК) в составе импульсного частотного наносекундного рентгеновского палатного аппарата Ясень-01 [1, 2], снабженного плоскопанельным детектором Carestream DRX-1, с серийно выпускаемыми рентгенодиагностическими комплексами на базе рентгеновских аппаратов, снабженными трубками постоянного тока и плоскопанельными приемниками излучения, аналогичными детектору Carestream DRX-1. В качестве таковых рассмотрены мобильный рентгенодиагностический аппарат Definium AMX 700 с плоскопанельным детектором производства General Electric и стационарный рентгенодиагностический комплекс Evolution HV производства Stephanix с плоскопанельным детектором Canon CXDI-40EC. Характеристики комплексов приведены в табл. 1. Испытания проведены в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии» Минздрава РФ.

Для проведения дозиметрических измерений использовались широкодиапазонный прибор для дозиметрии непрерывного, кратковременно действующего и импульсного рентгеновского и гамма-излучений ДКС-АТ 1123 (предел допускаемой основной относительной погрешности измерения дозы при работе в режимах измерения непрерывного и кратковременно

действующего излучения $\pm 15\%$, при работе в режиме измерения импульсного излучения $\pm 30\%$) и дозиметр универсальный для контроля характеристик рентгеновских аппаратов Unfors Xi (предел допускаемой основной относительной погрешности измерения дозы $\pm 10\%$). Измерения проводились с уставками, соответствующими получению качественного снимка среднестатистического пациента, для каждого из аппаратов. Для имитации тела пациента за детектором дозиметра устанавливался водный фантом толщиной 25 см, фокусное расстояние до детектора составляло 120 см.

Результаты и обсуждение

Для изучения качества снимков с помощью ИРК получено 20 диагностических изображений органов грудной клетки (передняя прямая проекция). Данные изображения сравнивались с выбранными из компьютерной базы данных генератором случайных чисел 30 изображениями (передняя прямая проекция), полученными на цифровом мобильном рентгенодиагностическом аппарате Definium AMX 700 с плоскопанельным детектором производства General Electric и 30 изображениями (передняя прямая проекция), полученными на рентгенодиагностическом комплексе Evolution HV производства Stephanix с плоскопанельным детектором Canon CXDI-40EC. Изображения оценивались субъективно — тремя рентгенологами независимо друг от друга. Оценка выносилась по пятибалльной шкале: отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно, крайне неудовлетворительно. Просмотр рентгенограмм проводился на мониторе для медицинских изображений Nec MD 21GS-3MP. Для оценки качества рентгенограмм органов грудной клетки, полученных на аппаратах, использовались следующие критерии:

- 1) Полнота охвата исследуемого объекта. Критерием является получение отображения всей грудной клетки от верхушек до реберно-диафрагмальных синусов и полностью боковые отделы.
- 2) Четкость изображения. Критерием четкости рентгенограммы является одноконтурность изображе-

ния передних отрезков видимых на рентгенограмме ребер.

- 3) Жесткость рентгенограммы. Критерием оптимальной (средней) жесткости является видимость на рентгенограмме тел 3–4-го верхних грудных позвонков.
- 4) Структурная проработка рентгенограммы. Критерием является визуализация изображения сосудов до периферии легких.

В табл. 2 приведены данные по качеству рентгенограмм органов грудной клетки в передней проекции, полученных при использовании ИРК.

Таким образом, качество полученных рентгенограмм соответствовало требованиям, предъявляемым к рентгенограммам, получаемым на палатных аппаратах. Их с уверенностью можно было использовать для диагностики. Неоптимальная жесткость изображения (15 %) легко корректировалась за счет изменения ширины окна оптической плотности при анализе цифрового изображения на экране дисплея.

Результаты, полученные при оценке изображений, представлены в табл. 3.

Таким образом, изображения органов грудной клетки в передней проекции, полученные при использовании импульсного палатного аппарата Ясень-01 с цифровым детектором Carestream DRX-1, не уступают по качеству изображениям, полученным при использовании мобильного цифровом рентгенодиагностическом аппарата Definium AMX 700 и совсем незначительно уступают качеству изображений, полученных на стационарном рентгенодиагностическом комплексе Evolution HV производства STEPHANIX с плоскопанельным детектором Canon CXDI-40EC.

Диагностические изображения, полученные на импульсном палатном рентгеновском аппарате Ясень-01 с цифровым детектором Carestream DRX-1, позволяют выявить все основные синдромы поражения легких: затенения и просветления легочного поля или его части, изменения легочного рисунка, наличия газа или жидкости в плевральной полости (рис. 3).

Результаты дозиметрического контроля приведены в табл. 4.

Таким образом, дозиметрические измерения, проведенные в ходе исследования, подтвердили предположение, что использование импульсных рентгеновских аппаратов для проведения медицинских рентгенографических исследований с цифровым приемником излучения ведет к снижению дозовой нагрузки на пациента по сравнению с комплексами на базе трубок постоянного тока более чем на порядок, что многократно превышает погрешность измерений дозы, и не может быть объяснено недостоверностью проведенных измерений.

Таблица 2

Параметры качества рентгенограмм органов грудной клетки в передней проекции, полученных при использовании ИРК

Критерий	Снимки, соответствующие оптимальному параметру, %
Полнота охвата исследуемого объекта	100
Четкость изображения	95
Жесткость рентгенограммы	85
Структурная проработка рентгенограммы	95

Таблица 3

Субъективная оценка рентгенограмм, полученных на различных аппаратах

Аппарат	Средняя оценка		
	Врач 1	Врач 2	Врач 3
Ясень-01	4,65	4,75	4,7
Definium AMX 700	4,75	4,6	4,7
Evolution HV	5	5	5

Таблица 4

Эквивалентные дозы

Название аппарата	Область исследования	Эквивалентная доза, мЗв	Относительная доза
Ясень-01	Легкие (передняя проекция)	0,027	1
Definium AMX 700	Легкие (передняя проекция)	0,569	21,1
Evolution HV	Легкие (передняя проекция)	0,721	26,7

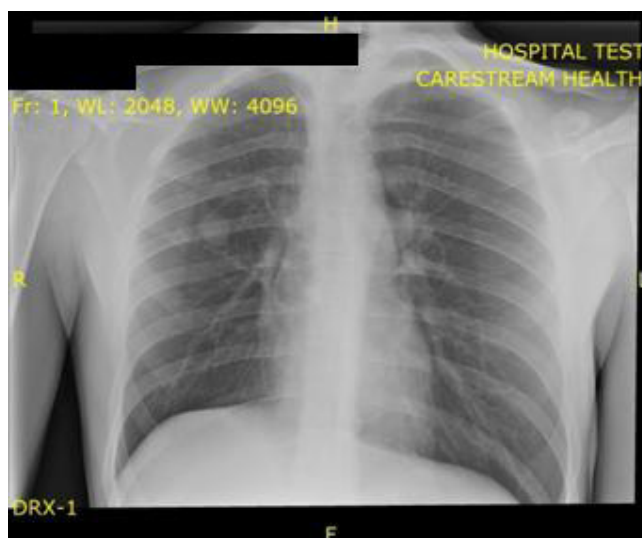


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки, полученная с помощью ИРК

Заключение

Снижение дозовой нагрузки на пациента при использовании импульсных рентгеновских аппаратов, генерирующих излучение в виде серии импульсов, длительность которых более чем на порядок меньше времени послесвечения усиливающих рентгенолюминесцентных экранов, составляет от 20 до 25 раз при использовании цифровых приемников излучения. При этом диагностическая ценность полученных изображений не уступает снимкам, получаемым с помощью комплексов на базе рентгеновских аппаратов с трубками постоянного тока. Этот результат особенно актуален и должен приниматься во внимание при создании и эксплуатации рентгенохирургических аппаратов со штативом типа С-дуга, так как позволяет не только существенно увеличить длительность проведения процедур под рентгеновским контролем, но и снизить дозовую нагрузку не только на пациента, но и медицинский персонал. Кроме того, ИРК характеризуется малым энергопотреблением и не требует для своей работы мощных сетей электропитания.

Коллектив авторов выражает благодарность заведующей отделением рентгеновских методов исследования Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн И.Э. Можаровой и заведующему физико-дозиметрическим отделом Свердловского областного онкологического диспансера С.Н. Баянкину за участие в обсуждении результатов и консультации при подготовке работы.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 0389-2014-0005.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Можарова И.Э., Корженевский С.Р., Кузнецов В.Л. Анализ принципов работы импульсных рентгеновских аппаратов // Медицинский бизнес. 2012. № 12. С. 40–42.
2. Komarskiy A.A., Chepusov A.S., Kuznetsov V.L. et al. Reducing radiation dose by using pulse X-ray apparatus // J. Biosc. Med. 2014. Vol. 2. № 2. P. 17–21.
3. Казанкин О.Н., Марковский Л.Я., Миронов И.А. и соавт. Неорганические люминофоры. — Л.: Химия. 1975. 192 с.
4. Патент 2334465 РФ. Мобильный малогабаритный рентгеновский аппарат. Филатов А.Л., Бастриков В.Л., Корженевский С.Р., Кузнецов В.Л., Поникаровских А.Э. 2008.
5. Патент 130135 РФ. Импульсная металлокерамическая рентгеновская трубка. Корженевский С.Р., Кузнецов В.Л., Комарский А.А., Чепусов А.С., 2013.

Поступила: 18.09.2015

Принята к публикации: 12.02.2016

А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.М. Кулусhev, А.В. Полюновский, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.А. Козлов

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С
КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeyev, V.M. Kulushev, A.V. Polinovskiy, I.Sh. Tataev, J.M. Madyarov, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.A. Kozlov

**Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Consolidation Chemotherapy in
Complex Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Анализ предварительных результатов комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием предоперационной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии.

Материал и методы: В исследование включены мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_{3(CRM+)-4}N_{0-2}M_0$, локализацией опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки. В группе А (21 пациент) проводилась предоперационная химиолучевая терапия с РОД 4 Гр 3 раза в неделю, СОД на регионарные лимфоузлы 32 Гр, на опухоль прямой кишки 40 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 850 мг/м² 2 раза в сутки per os с консолидирующей химиотерапией (2 курса XELOX). В группе В (20 пациентов) проводилось аналогичное лечение без консолидирующей химиотерапии. Анализ проведен по степени выраженности токсичности, лечебного патоморфоза, снижению стадии, числу послеоперационных осложнений.

Результаты: Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 40 пациентам, у 1 пациента в группе А диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей химиотерапии, в связи с чем 2-й курс был отменен. Токсичность 3-й степени в группе А развилась у 2 (9,5 %) и в группе В — у 3 (15 %) пациентов. Токсичность 4-й степени в обеих группах не зафиксирована. Медиана наблюдения составила 10,8 мес. После неоадьювантного этапа прогрессирование заболевания не выявлено ни у одного пациента. Радикальное хирургическое лечение выполнено 37 пациентам: в группе А — 17 пациентам, в группе В — 20 пациентам. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах развились у 17,7 и 15 % пациентов соответственно. В группе А полный ответ опухоли достигнут у 9 (42,9 %) пациентов: у 4 (19,1 %) диагностирован полный клинический ответ, пациенты продолжают наблюдаться, без прогрессирования заболевания и у 5 (29,4 %) полный морфологический ответ. В группе В полный морфологический ответ выявлен у 3 (15 %) пациентов.

Заключение: Используемая стратегия консолидирующей химиотерапии является перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, комплексное лечение рака прямой кишки, консолидирующая химиотерапия, лечебный патоморфоз

Purpose: To investigate preliminary results of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced rectal cancer patients.

Material and methods: Patients aged >18 with histologically verified MRI-staged low and medium $T_{3(CRM+)-4}N_{0-2}M_0$ rectal cancer were included. In group A (21 patients) received a preoperative chemoradiation with GENUS 4 Gy 3 times a week, with regional lymph nodes of 32 Gy to the tumor of the rectum 40 Gy with capecitabine 850 mg/m² bid per os followed by 2 cycles of XELOX. In group B (20 patients) received the same treatment without consolidating chemotherapy. Toxicity, tumor regression, downstaging and postoperative complications were analyzed.

Results: 40 patients completed treatment according to the protocol. The second XELOX chemotherapy was amended in 1 patient in group A due to cardiac toxicity. Grade 3 toxic events were observed in 2 (9.5 %) patients in group A and in 3 (15 %) patients in group B. No grade 4 toxic events were observed. The median follow-up was 10.8 months. No patients experienced disease progression during this period. Postoperative complications were observed in 17.7 % and in 15 % of the patients respectively. Complete response was observed in 9 (42.9 %) patients in group A. Among those, 4 were referred to watchful waiting and 5 were diagnosed with pathological complete response after surgery. In group B complete response was observed in 3 (15 %) patients.

Conclusions: Combined treatment with consolidating chemotherapy represents a promising strategy for rectal.

Key words: locally advanced rectal cancer, the complex treatment of rectal cancer, chemotherapy is consolidating, medical pathomorphosis

Введение

Проблема лечения рака прямой кишки остается одной из самых актуальных и сложных в современной клинической онкологии и хирургии. Основной причиной этого является неуклонный рост заболеваемости, сопровождающейся высоким уровнем смертности [1, 2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации. Заболеваемость раком прямой кишки за 10 лет возросла практически в 1,5 раза с 60,4 в 2001 г. до 87,9 в 2011 г. на 100 тыс. населения. Около трети больных имеют местнораспространенную форму рака. Уровень летальности за этот период имеет тенденцию к снижению, хотя остается достаточно высоким — 35,1 и 27,7 на 100 тыс. населения соответственно [3].

В современной онкологии к местнораспространенному раку прямой кишки относятся опухоли, распространяющиеся за пределы мезоректального слоя и требующие экстрафасциального удаления кишки [4]. Интегрирование в клиническую практику пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии позволило снизить частоту местных рецидивов, увеличить частоту регрессии опухоли и радикальных операций, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с лучевой терапией в монорежиме [5–11]. Однако, основной причиной низкой выживаемости у этих пациентов является генерализация опухолевого процесса [12–17]. Поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения включает усиление режимов неoadъювантной химиолучевой терапии [18–24] и/или использование предоперационной химиотерапии. Немногочисленные работы по применению химиотерапии в неoadъювантном режиме без использования лучевого компонента лечения демонстрируют ее способность вызывать от 17,8 до 41,9 % полных морфологических ответов в опухоли [25–32]. Другим важным свойством неoadъювантной химиотерапии может являться профилактика диссеминации опухолевого процесса до выполнения оперативного вмешательства по поводу местнораспространенного рака толстой кишки.

В целях дальнейшего улучшения местного и системного контроля опухолевого процесса, нами был

разработан альтернативный подход, сочетающий последовательное применение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией и последующим хирургическим вмешательством при местнораспространенном раке прямой кишки.

Цель исследования состоит в изучении предвзятых результатов комплексного лечения, в т.ч. токсичности, лечебного патоморфоза, снижения стадии, послеоперационных осложнений у пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с предоперационной химиолучевой терапией и консолидирующей химиотерапией.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранных данных. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_3 (CRM+)-4N_{0-2}M_0$, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделе. Критериями исключения являлось первично-множественность опухолей, пациенты, ранее получающие неадъювантную терапию, выраженная сопутствующая патология со стороны других органов и систем.

Лечение осуществлялось следующим образом: 10 сеансов крупнофракционной комформной лучевой терапии проводили в течение 22 дней 3 раза в неделю РОД 4 Гр до СОД 40 Гр (в изодозе 56 Гр), в сочетании с капецитабином в дозе 850 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 ч, ежедневно в течение всего курса лечения. После окончания лучевой терапии на 7-й день проводили 1-й курс химиотерапии оксалиплатином в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день, капецитабином в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 ч, в течение 14 дней, и через 7 дней повторяли аналогичный курс химиотерапии. Через 2–3 нед после окончания терапии выполняли оперативное вмешательство. Таким образом, весь курс лечения занимал 8–9 недель. В контрольной группе (группа В) в период между окончанием химиолучевой терапии

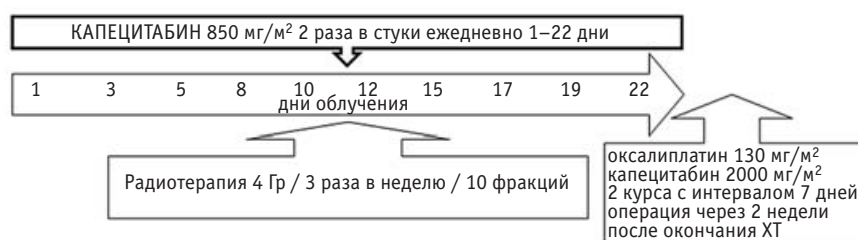


Рис. 1. Схема лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с консолидирующей химиотерапией

и оперативным вмешательством химиотерапия не проводилась.

Всем пациентам перед началом лечения проводилось обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) и/или КТ брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоУЗИ малого таза, колоноскопии, определения экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА). Клиническая стадия устанавливалась на основании данных эндоУЗИ и/или МРТ. Для постановки стадии заболевания использовалась классификация TNM американского объединенного противоракового комитета (AJCC) 7-го пересмотра. Гистологическая структура опухоли у всех пациентов была представлена аденокарциномой прямой кишки. Регрессию опухоли после предоперационного лечения и/или хирургического лечения оценивали по классификации Dworak. При этом отсутствие каких-либо остаточных опухолевых клеток, обнаруженных в первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, расценивалось как полный патологический ответ.

Токсичность во время предоперационного лечения и после лечения химиотерапией изучалась в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI–CTC, v. 3.0, 2006). Оценка токсичности, включающая, наряду с физикальным осмотром, развернутый анализ крови, изучение функции печени и почек, производилась еженедельно в течение всего курса предоперационного лечения. Комплексную оценку ответа опухоли проводили через 7–8 нед после завершения облучения, в том числе проводилось и полное физикальное обследование: тестирование уровня РЭА, рентгенография и/или КТ грудной клетки, УЗИ и/или КТ брюшной полости, эндоУЗИ и/или МРТ органов малого таза. В случае полного клинического ответа пациентам предлагалось динамическое наблюдение с оценкой локального статуса и МРТ малого таза каждые 3 мес.

Статистические расчеты проводились с использованием программы Statistica 6.1 для Windows.

Результаты

За период с января 2014 до мая 2015 г. в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина пролечен 41 пациент с местнораспространенным раком прямой кишки. Пациенты были рандомизированы на две группы: предоперационную химиолучевую терапию с консолидирующей химиотерапией (группа А 21 пациент) и без консолидирующей химиотерапии (группа В 20 пациентов).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов (n = 41)

Медиана возраста, лет	59,5 (40–79)
Жен/муж, %	15/26 (36,6/63,4)
Медиана локализации нижнего полюса опухоли, см	6 (1–10)
Стадия опухолевого процесса символ mT	
T ₃ (CRM+), %	20 (48,8)
T ₄ , %	21 (51,2)
Стадия опухолевого процесса символ mN	
N ₀ , %	15 (36,6)
N ₁ , %	15 (36,6)
N ₂ , %	11 (26,8)
Консолидирующая х/терапия, гр. А	21 (51,2)
Без консолидирующей х/терапии, гр. В	20 (48,8)
Пациенты, получившие полную дозу ЛТ, %	41 (100)
Пациенты, получившие полную дозу ХТ, %	40 (97,5)
Пациенты, получившие хирургическое лечение, %	37 (90,2)

Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и виду лечения представлена в табл. 1.

Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 40 пациентам. После предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией токсичность 2 степени зарегистрирована у 5 (23,8 %) пациентов; без терапии консолидации у 4 (20 %). Токсичность 3-ей степени в группе А развилась у 2 (9,5 %) пациентов (у 1 – проктит и у 1 – диарея), в группе В – у 3 (15 %) пациентов (у 2 – диарея, у 1 – диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей химиотерапии, в связи с чем 2-й курс был отменен). Токсичность 4-й степени не зафиксирована ни у одного пациента. После неоадьювантного этапа прогрессирование заболевания не было выявлено ни у одного пациента. Радикальное хирургическое лечение с оптимальной тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ) выполнено 37 пациентам: в группе А – 17 пациентам, в группе В – 20 пациентам. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах развились у 17,7 и 15 % пациентов соответственно.

У 4 (19,1 %) пациентов группы А при контрольном обследовании диагностирован полный клинический ответ, что послужило причиной отказа от хирургического лечения и они взяты под динамическое наблюдение. В сроки наблюдения от 4 до 16 мес, у пациентов признаков возврата заболевания не выявлено.

Полный морфологический ответ в опухолях прооперированных пациентов был достигнут у 5 из 17 (29,4 %) (урT₀N₀); у 8 (47,1 %) достигнут близкий к полному морфологический ответ (3-я степень лечебного патоморфоза) и у 4 пациентов (23,5 %) выявлена умеренная или минимальная регрессия (1–2

степень лечебного патоморфоза). При сравнении первоначальной клинической стадии с конечной патологической по символу Т у 14 пациентов отмечено снижение стадии (downstaging): до Т₀ у 5 (29,4 %), до Т₂ у 4 (23,5 %), до Т₃ у 5 (29,4 %). В результате полный клинический и морфологический ответ зарегистрирован у 9 (42,9 %) из 21 пациента, а снижение стадии по показателям Т и N — у 85,7 % пациентов. В группе В полный клинический ответ не достигнут ни у одного пациента. Полный морфологический ответ в опухоли выявлен у 3 (15 %) (урТ₀N₀); у 7 (35 %) достигнут близкий к полному морфологический ответ (3-я степень лечебного патоморфоза) и у 10 пациентов (50 %) отмечена умеренная или минимальная регрессия (1–2-я степень лечебного патоморфоза). При сравнении первоначальной клинической стадии с конечной патологической по символу Т downstaging зарегистрирован у 11 пациентов: до Т₀ у 3 (15 %), до Т₂ у 4 (20 %), до Т₃ у 4 (20 %). В результате снижение стадии по Т и N отмечено у 55 % пациентов.

Подробная информация о клинико-морфологических результатах лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-морфологические результаты лечения

Результаты лечения	Количество пациентов, %	
Лечебный патоморфоз		
IV стадия	A – 5/17 (29,4)	B – 3/20 (15)
III стадия	A – 8/17 (47,1)	B – 7/20 (35)
I–II стадия	A – 4/17 (23,5)	B – 10/20 (50)
Полный клинический ответ	A – 4/21 (19,1)	–
Полный ответ опухоли	A – 9/21 (42,9)	B – 3/20 (15)
Стадия опухолевого процесса символ уpT		
T ₀	A – 5/17 (29,4)	B – 3/20 (15)
T ₂	A – 4/17 (23,6)	B – 4/20 (20)
T ₃	A – 7/17 (41,1)	B – 12/20 (60)
T ₄	A – 1/17 (5,9)	B – 1/20 (5)
Стадия опухолевого процесса символ уpN		
N ₀	A – 11/17 (64,7)	B – 13/20 (65)
N ₁	A – 4/17 (23,5)	B – 5/20 (25)
N ₂	A – 2/17 (11,8)	B – 2/20 (10)

IV стадия – полный лечебный патоморфоз, III стадия – выраженный лечебный патоморфоз, I–II стадия – умеренный и слабый патоморфоз

Обсуждение

Применение традиционной предоперационной химиолучевой терапии с последующей тотальной мезоректумэктомией у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки позволило снизить риск местного рецидива. Однако желаемый системный контроль не был достигнут, что отразилось на уровне выживаемости [12–17]. Дальнейшее улучшение системного контроля включает в себя использование усиленного неоадьювантного режима [18–24],

химиотерапии индукции с последующей лучевой терапией [33, 34] и лучевой терапией, сопровождаемой химиотерапией консолидации после завершения облучения [35–38]. Среди этих подходов наиболее изученной является стратегия усиленного неоадьювантного режима, которая объединяет параллельное использование фторпиримидинов и оксалиплатина совместно с предоперационной лучевой терапией. Результаты клинических исследований показали увеличение патоморфоза в опухоли параллельно с увеличением токсичности. Добавление оксалиплатина в схемы неоадьювантной химиолучевой терапии не повлияло на частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, лишь увеличив токсические реакции [18–24].

Включение таргетных препаратов в режим традиционной предоперационной химиолучевой терапии, продемонстрировало увеличение уровня токсичности III–IV степени, числа послеоперационных осложнений и отсутствие достоверного улучшения полного лечебного патоморфоза [39–45].

В одном из исследований применение химиотерапии индукции, сопровождаемой лучевой терапией, показало благоприятные результаты, как по частоте местного контроля, в виде достижения полного лечебного патоморфоза у 20 % пациентов, так и по 5-летней общей выживаемости, которая составила 80 % [34]. Однако другое рандомизированное исследование не показало преимуществ ни по уровню лечебного патоморфоза, ни по выживаемости в сравнении со стандартной предоперационной химиолучевой терапией [46]. В результате, стратегия применения химиотерапии индукции остается дискуссионной и требует проведения дополнительных исследований.

Использование химиотерапии консолидации после завершения химиолучевой терапии менее изучено. При этом опубликованные сообщения продемонстрировали хорошие результаты [35–38]. Habr-Gama et al. сообщили о применении стратегии консолидирующей химиотерапии после пролонгированного курса химиолучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки [37]. В исследование были включены пациенты с нематастатическим раком прямой кишки, которым была проведена лучевая терапия с СОД 54 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом с последующими тремя дополнительными циклами 5-фторурацила в течение 9 нед. При медиане наблюдения 23 мес, у 19 из 29 (65 %) пациентов достигнут полный ответ первичной опухоли: у 14 пациентов (48 %) – полный клинический ответ и у 5 пациентов (17 %) – полный морфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшой когортой пациентов и

периодом наблюдения используемая стратегия не позволяла сделать однозначный вывод и требовала дополнительного исследования [37].

Результаты проведенного исследования Garcia-Aguilar et al. показали, что предоперационная химиолучевая терапия с 5-фторурацилом, сопровождаемая химиотерапией консолидации (двумя циклами в режиме модифицированного FOLFOX-6) не увеличивает уровень токсичности, при этом полный патологический ответ опухоли был достигнут у 25 % пациентов [36].

В сообщении Zampino et al. было показано, что консолидирующая химиотерапия капецитабином 2,5 г/м² в сутки в периоде ожидания, после предоперационной химиолучевой терапии (50,4 Гр + капецитабин 0,825 г/м² два раза в день) так же увеличивает полный морфологический ответ первичной опухоли, без увеличения токсичности [38].

Исследование Gao et al., которые на предоперационном этапе у 36 пациентов использовали усиленный режим лучевой терапии 50 Гр с 2 курсами капецитабина с оксалиплатином и последующим третьим курсом химиотерапии после окончания лучевой терапии в периоде ожидания, продемонстрировало 13,9 % токсичности III–IV степени. При этом полный лечебный патоморфоз опухоли достигнут у 36,1 % пациентов [35].

С учетом оптимистичных результатов, полученных другими авторами, нами разработана схема неоадьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Добавление консолидирующей химиотерапии не привело к увеличению токсичности, лишь у одного пациента пришлось отказаться от второго курса консолидирующей химиотерапии в связи с явлениями кардиальной и гастроинтестинальной токсичности. В группе А отмечена высокая частота полного ответа опухоли в сравнении с группой В. Более того, полученный у 4 пациентов полный клинический ответ позволил отказаться от хирургического лечения, которое у всех пациентов было бы калечащим в связи с необходимостью формирования постоянной колостомы. О высоких показателях полного ответа при добавлении консолидирующей химиотерапии заявляют и другие авторы [37]. Однако, в отличие от других исследований, рандомизированный характер нашего протокола позволяет в большей мере предположить, что полученная тенденция обусловлена дополнительным канцерцидным эффектом химиотерапии после завершения предоперационного химиолучевого лечения. Одинаковая частота послеоперационных осложнений свидетельствует об отсутствии негативного влияния дополнительных курсов химиотерапии на послеоперационный период. Короткие сроки наблюдения не позволяют оце-

нить влияния консолидирующей химиотерапии на отдаленные результаты. Тем не менее, высокая частота патоморфоза в опухоли вселяет надежду на улучшение выживаемости больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Заключение

Предварительные результаты неоадьювантной химиолучевой терапии с применением консолидирующей химиотерапии демонстрируют приемлемый токсический профиль, увеличение частоты полного опухолевого ответа, что позволяет рассчитывать на улучшение отдаленных результатов. Полный клинический ответ, полученный у 19,1 % пациентов, дает возможность применить выжидательную тактику вместо хирургического лечения у пациентов, обреченных на калечащую операцию.

Таким образом, используемая стратегия консолидирующей химиотерапии является перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения. Исследование продолжается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49 (6). P. 1374–1403.
2. Stewart B.W., Wild C.P. IARC Nonserial Publication. 2014. 630 pp.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010. Т. 23. № 3.
4. The Beyond TME Collaborative // *Brit. J. Surg.* 2013. Vol. 100 (8). P. 1009–1014.
5. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy // *Cancer*. 2002. Vol. 94 (4). P. 1121–1130.
6. Braendengen M. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (22). P. 3687–3694.
7. Bulow S., Jensen L.H., Altav R. et al. National cohort study of long-course preoperative radiotherapy in primary fixed rectal cancer in Denmark // *Colorectal Dis.* 2010. P. 12.
8. Eich H.T., Stipien A., Zimmermann C. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy and surgery for advanced rectal cancer: prognostic significance of tumor regression // *Strahlenther Onkol.* 2011. Vol. 187. P. 225–230.
9. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal

- excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 638–646.
10. Sanghera P., Wong D.W., McConkey C.C. et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2008. Vol. 20 (2). P. 176–183.
11. Vestermark L.W., Jensen H.A. et al. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial // *Acta Oncol.* 2012. Vol. 51 (3). P. 311–317.
12. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1114–1123.
13. Guckenberger M., Saur G., Wehner D. et al. Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2012. Bd. 188. P. 551–557.
14. Kim N.K., Baik S.H., Seong J.S. et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival // *Ann Surg.* 2006. Vol. 244 (6). P. 1024–1030.
15. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 246. P. 693–701.
16. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.*, 2004. 351. P. 1731–1740.
17. Videtic G.M., Fisher B.J., Perera F.E. et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (2). P. 319–24.
18. An X., Lin X., Wang F. et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis // *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49 (4). P. 843–851.
19. Bria E.G.R., Raftopoulos H. et al. Comparing two methods of meta-analysis in clinical research-individual patient data-based (IPD) and literature-based abstracted data (AD) methods: analyzing five oncology issues involving more than 10.000 patients in randomized clinical trials (RCTs) // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. Abstr. 6512.
20. Gollins S.W., Myint S., Susnerwala S. et al. Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NCCOG-2) // *Brit. J. Cancer.* 2009. Vol. 101 (6). P. 924–34.
21. Iles S., Gollins S., Susnerwala S. et al. Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study // *Brit. J. Cancer.* 2008. Vol. 98 (7). P. 1210–1216.
22. Levine E.L., Gollins S., Susnerwala S. et al. Phase II study of radiotherapy plus concurrent irinotecan (CPT-11) and infusional 5-fluorouracil (5FU) in the treatment of T₃–T₄ locally advanced inoperable rectalcancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 3612.
23. Rodel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 679–687.
24. Roh M.S., Yothers G.A., O’Connell M.J. et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29 (9). Abstr. 3503.
25. Al-Gizawy S.M., Essa H.H., Ahmed B.M. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery // *Oncologist.* 2015. Vol. 20 (7). P. 752–757.
26. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T. et al. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 20 (5). P. 935–942.
27. Cercek A., Weiser M. et al. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation // *J. Clin. Oncol.*, 2010. Vol. 28 (5). Abstr. 3649.
28. Ishii Y., Hasegawa H. et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 36 (11). P. 1061–1065.
29. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32 (6). P. 513–518.
30. Schrag D., Weiser M. et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev. without radiation. for locally advanced rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 263. Abstr. 3511.
31. Matsumoto T., Hasegawa S., Zaima M. et al. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy without radiation

- for rectal cancer // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2 (1). A132–A605.
32. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. et al. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer // *Gastrointest. Cancer*. 2014.
 33. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int. J. Colorectal Dis.* 1997. Vol. 12. P. 19–23
 34. Chua Y.J., Barbachano Y., Cunningham D. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 241–248.
 35. Gao Y.H., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2014. Vol. 190. P. 158–164.
 36. Garcia-Aguilar J., Smith D.D., Avila K. et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, non-randomized phase II prospective trial // *Ann. Surg.* 2011. Vol. 254. P. 97–102.
 37. Habr-Gama A., Perez R.O., Sabbaga J. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period // *Dis. Colon. Rectum*. 2009. Vol. 52. P. 1927–1934.
 38. Zampino M.G., Magni E., Leonardi M.C. et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 75. P. 421–427.
 39. Borg C., André T., Manton G. et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T₃ resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (11). P. 2205–2210.
 40. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial // *Eur. J. Cancer*. 2012. Vol. 48. P. 37–45.
 41. Nogue M., Salud A., Vicente P. et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study // *Oncologist*. 2011. Vol. 16. P. 614–620.
 42. Landry J.C., Feng Y., Prabhu R.S. et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN cancer research group E3204 // *Oncologist*. 2015. Vol. 29. P. 106.
 43. Wang C.C., Liang J.T., Tsai C.L. et al. Neoadjuvant bevacizumab and chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: early outcome and technical impact on toxicity // *World J. Surg.* 2014. Vol. 12. P. 329.
 44. Dellas K., Buller J., Görtz G.J. et al. Analysis of bevacizumab-based preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer on surgery-associated spectrum of complications // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21 (4). P. 1352–1360.
 45. Dellas K., Höhler T., Reese T. et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer // *Radiat Oncol.* 2013. Vol. 15 (4). P. 90.
 46. Fernandez-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: grupo cancer de recto 3 study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 859–865.

Поступила: 02.11.2015

Принята к публикации: 12.02.2016

О.К. Курпешев¹, Н.Ю. Флоровская²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

О.К. Kurpeshev¹, N.Yu. Florovskaiya²

The Results of Palliative Treatment of Colorectal Cancer Metastases to the Liver by Thermoradiotherapy

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение эффективности термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с метастазами (МТС) колоректального рака (КРР) в печень.

Материалы и методы: Термолучевая терапия (ТЛТ) проведена на 23 больным с МТС КРР в печень. Группой сравнения явились 28 пациентов, подвергшихся только дистанционной лучевой терапии (ЛТ). Локо-регионарную гипертермию (ЛРГТ) печени осуществляли ёмкостным методом при температуре в МТС 41–44 °С и продолжительности воздействия от 40 до 90 мин. Суммарная очаговая доза ЛТ при тотальном облучении печени составляла 20–26 Гр, субтотальном – 28–36 Гр. Результаты лечения оценивали по непосредственному эффекту и общей выживаемости больных в зависимости от стадии поражения печени.

Результаты: В контрольной группе непосредственный лечебный эффект установлен у 13 (46 %) пациентов, в исследуемой – у 17 (74 %), $p = 0,044$. Выявлена тенденция к различию по общей выживаемости между подгруппами больных с 2-й и 3-й стадиями поражения печени. У пациентов со 2 стадией медиана выживаемости после ЛТ составила 7 мес, ТЛТ – 9 мес ($p = 0,06$), 3-й стадией – 3 и 4 мес ($p = 0,07$) соответственно.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по применению термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

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

ABSTRACT

Purpose: Studying of efficiency of thermoradiation therapy in palliative treatment of patients with metastasises (MTS) of a colorectal cancer (CRC) in a liver.

Material and methods: Thermoradiotherapy therapy (TRT), held on 23 patients with CRC to the liver mts. Comparison group was 28 patients who underwent only external beam radiotherapy (EBRT). Locoregional hyperthermia of the liver was performed by a capacitive method at a temperature of 41–44 °C MTS and duration of exposure of 40 to 90 min. The total tumor dose EBRT in total liver irradiation was 20–26 Gy, subtotal – 28–36 Gy. The results of treatment were assessed by direct effect and overall survival according to stage (st.) liver disease.

Results: In the control group immediate therapeutic effect was detected in 13 (46 %) patients in the study – 17 (74 %), $p = 0,044$. The tendency to a difference ($p = 0,06–0,07$) in overall survival between subgroups of patients was with 2 and 3 stage liver disease. Patients with 2 stage median survival after EBRT were 7 months., TRT – 9 months, 3 stage – 3 and 4 months respectively.

Conclusion: The findings suggest the need for further research of thermoradiotherapy for the palliative treatment of patients with colorectal cancer to the liver MTS.

Key words: hyperthermia, radiation therapy, colorectal cancer, metastases in the liver

Введение

Основным методом паллиативного лечения больных с МТС КРР в печень является химиотерапия (ХТ). Однако у ряда больных развитие токсических реакций не позволяет провести полный курс запланированного лечения или подвести адекватную дозу химиопрепарата [1, 2]. Другим подходом в паллиативном лечении этой категории пациентов является ЛТ [3–7]. Вопрос об эффективности этого метода при злокачественных новообразованиях печени остается дискуссионным в силу необходимости облучения больших объемов и, соответственно, высокой вероятности развития лучевых гепатитов [8–10]. Для снижения радиочувствительности паренхимы печени некоторые авторы проводят эмболизацию печеночной артерии [11]. Однако данный способ не нашел широкого применения в клинической практике из-за сложности техники и развития хирургических осложнений. Активно разрабатываемые методы брахи- и

радионуклидной терапии, позволяющие значительно увеличить дозу ионизирующей радиации в опухоли без повреждения окружающих ее нормальных тканей, в основном показаны при солитарных или единичных МТС [10, 12].

Таким образом, поиск путей повышения эффективности ЛТ у неоперабельных больных с МТС КРР в печень и с противопоказаниями к ХТ остается актуальным. Одним из таких путей является использование гипертермии, обладающей выраженным радио- и химиосенсибилизирующим действием на опухоли различных локализаций и гистологического строения [13–17]. Работы по применению гипертермии при комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями печени немногочисленны, но полученные результаты свидетельствуют о перспективности таких исследований [18–20].

Целью данной работы явилось изучение эффективности термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск, E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Мурманский областной онкологический диспансер, Мурманск

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Murmansk Regional Oncology Center, Murmansk, Russia

позволяет ориентировочно оценивать температуру нагреваемой ткани.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям: общий статус по ECOG–WHO, симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота), биохимические показатели по шкале токсичности NCI CTC [2], непосредственная реакция опухоли, медиана и средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных.

Непосредственный ответ опухоли изучали на основании данных КТ и УЗИ через 3–6 нед после лечения, полученные количественные показатели оценивали по методике RECIST 1.1. [24]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирали 2–4 значимых МТС размерами более 2 см.

В связи с почти одинаковым распределением больных в группах по степени поражения печени, сравнительный анализ выживаемости проводили в целом по группе и в зависимости от стадии поражения печени.

Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления метастазов.

Статистическая обработка. Кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом Kaplan–Meier [25]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью критерия Log–Rank. Для данного объема выборки больных критической величиной уровня значимости был принят $p \leq 0,05$, промежуточные значения между $0,05 < p < 0,1$ оценивали как тенденцию к различию. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения непараметрических величин использовали метод таблиц сопряженности (критерий χ^2) или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

На коже некоторых больных непосредственно после ЛРГТ наблюдали эритему, которая проходила полностью в течение 2–3 ч. По завершении курса ЛТ или ТЛТ лучевые реакции кожи в обеих группах были одинаковы и ограничивались эритемой 2–3-й степени или сухим эпидермитом.

Значимых различий в динамике общего статуса, клинической симптоматики заболевания и биохимических показателей между группами не выявлено, хотя некоторое улучшение после ТЛТ имело место. Общий статус ECOG–WHO после ЛТ улучшился у 4 (14 %) пациентов, после ТЛТ – у 5 (26 %). Боли в животе после ЛТ уменьшились у 3 (11 %) пациентов, тошнота – у 3 (10,7 %), рвота – у 2 (7,1 %), после ТЛТ – у 3 (16 %), у 3 (16 %) и у 4 (21 %) соответственно. После ЛТ количество больных с уровнем щелочной фосфатазы в пределах нормы (0 ст.) увеличилось на 2 (7 %) человека, АсАТ – на 2 (7 %), АлАТ – на

3 (11 %), билирубин – также на 3 (11 %), после ТЛТ – на 3 (16 %), 3 (16 %), 4 (21 %) соответственно. Эти изменения в основном отмечали у пациентов с I и II ст. токсичности исходно. Лучевой гепатит 1–2 стадии диагностирован у больных после тотального облучения печени: у 2 (7 %) в контрольной группе и у 3 (13 %) – в основной ($p > 0,05$).

Уровень температуры в МТС при относительно одинаковых условиях ЛРГТ зависел от объема новообразования и расположения термодатчика. При комфортных для больных условиях нагревания температура в центре МТС диаметром до 3 см не превышала 41 °С, при 3–5 см – достигала 41,5–42 °С, при диаметре более 5 см – 43 °С и выше. На периферии МТС температура была на 2–4 °С меньше по сравнению с ее центральными участками. Уровень температуры в пищеводе и паренхиме печени колебался в пределах 38,8–40,2 и 39,3–40,4 °С соответственно.

Сопоставление данных, полученных при прямой термометрии и с помощью программы «Термосимулятор» показало, что температура в последнем случае всегда выше, чем реальная. В МТС эта разница достигала 2–3 °С, тогда как в окружающей опухоль паренхиме печени она была значительно меньше и составляла не более 1 °С. Эти данные в дальнейшем использовали для проведения ЛРГТ без инвазивной методики измерения температуры. В этом случае выходную мощность излучения увеличивали на 10–15 % от расчетного значения.

Сравнительные непосредственные реакции опухоли представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, ни в одной из групп не получено полного ответа МТС на проводимое лечение. Объективный ответ МТС как после ЛТ, так и ТЛТ проявился только частичным ответом. После ТЛТ он выявлен у 7 (30 %) больных, ЛТ – у 4 (14 %). Стабилизация роста МТС в группе с ТЛТ отмечена в 10 (43 %) случаях, с ЛТ – в 9 (32 %). Таким образом, в основной группе, по сравнению с контрольной, значимо высокий результат имел место по лечебному эффекту, т.е. суммарному показателю частичного ответа и стадии ($p = 0,04$). Соответственно у остальных больных диагностировано продолжение роста МТС – в контрольной группе – у 15 (54 %), в основной – у 9 (26 %), $p = 0,04$. Следует отметить, что непосредственные результаты ТЛТ, в отличие от ЛТ, в мень-

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения

Методика лечения	Кол-во больных	Реакция МТС, абс. (%)		
		Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
ТЛТ	23	7 (30)*	10 (43)	6 (26)**
ЛТ	28	4 (14)	9 (32)	15 (54)

Примечание:

* $p = 0,15$, ** $p = 0,04$ по сравнению с соответствующими контролем

Таблица 3

Частичный ответ МТС в зависимости от стадии поражения печени

Методика лечения	Количество больных	Число больных с ЧО, абс. (%)	Частота частичного ответа МТС в зависимости от стадии поражения печени, абс. (%)		
			1 ст.	2 ст.	3 ст.
ТЛТ	23	7 (30)	2/5 (40)*	3/10 (30)	2/8 (25)
ЛТ	28	4 (14)	3/9 (33)	1/11 (9)	0/8

Примечание:

* — в знаменателе общее число больных, в числителе — с частичным ответом

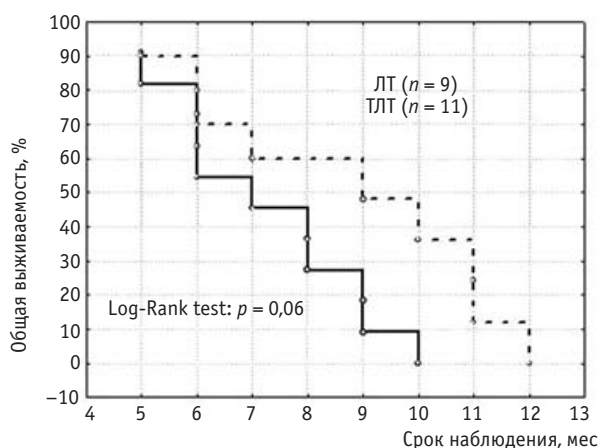


Рис. 1. Кривые выживаемости больных с 2-й стадией поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

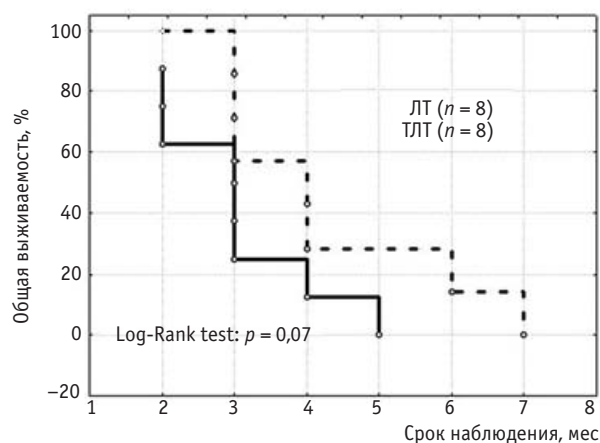


Рис. 2. Кривые выживаемости больных с 3-й стадией поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

шей степени зависели от объема МТС и стадии поражения печени (табл. 3). После ТЛТ частичный ответ наблюдали при всех стадиях поражения печени: при 1-й стадии в 40 %, 2-й стадии в 30 % и 3-й стадии — в 25 %, тогда как в группе пациентов с ЛТ эти показатели были равны 33, 9 и 0 % соответственно.

Значимого различия по общей выживаемости после ЛТ и ТЛТ не было достигнуто ($p = 0,44$). Однако при анализе этого показателя между подгруппами больных в зависимости от степени поражения печени

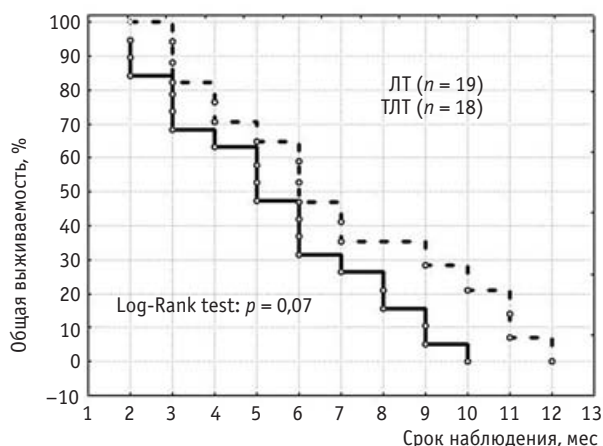


Рис. 3. Кривые выживаемости больных с 2–3-й стадиями поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

были получены некоторые обнадеживающие результаты. В подгруппе больных с 1-й стадией поражения печени медиана выживаемости после ТЛТ по сравнению с самостоятельной ЛТ повышалась от 12 до 18 мес. Однако из-за малой выборки различие было не значимо ($p = 0,16$). В то же время общая выживаемость пациентов с 2-й и 3-й стадиями в основной группе по сравнению с контрольной имела тенденцию к значимому повышению (рис. 1 и 2). При 2-й стадии медиана выживаемости повышалась от 7 до 9 мес ($p = 0,06$), при 3-й стадии — от 3 до 4 мес ($p = 0,07$).

Такая же тенденция сохранялась при анализе выживаемости больных с объединенной 2-й и 3-й стадиями поражения печени (рис. 3). В контрольной группе медиана выживаемости была равна 5 мес, в исследуемой — 6 мес ($p = 0,07$).

Заключение

При использованных режимах и СОД лучевой терапии лучевые реакции кожи в обеих группах были одинаковы и ограничивались эритемой 2–3-й степени или сухим эпидермитом. Частота развития лучевого гепатита между группами также существенно не различалась. Эти данные позволяют считать, что гипертермия не усиливает действие ЛТ на нормальные ткани. Вместе с тем, ЛРТГ повышала эффективность

лучевой терапии на МТС в печени. Объективный ответ МТС после самостоятельной ЛТ выявлялся при 1–2-й стадиях поражения печени и диаметрах менее 4 см, после ТЛТ – при всех стадиях и размерах опухоли. В контрольной группе лечебный эффект выявлен у 13 (46 %) больных, в исследуемой – 17 (74 %) ($p = 0,04$). Несмотря на небольшую выборку, после ТЛТ наблюдали тенденцию ($p = 0,06–0,07$) к повышению общей выживаемости в подгруппах больных с 2-й, 3-й и объединенной 2–3-й стадиями поражения печени.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по применению термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насыров А.Р., Пирцхалава Т.Л., Коровина Я.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57. № 2. С. 192–198.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина. 2011. 511 с.
- Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю. Результаты дистанционной лучевой терапии метастазов колоректального рака в печень // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 5. С. 32–36.
- Курпешев О.К. Возможности лучевой терапии в паллиативном лечении злокачественных опухолей печени // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 6. С. 49–53.
- Yeo S-G., Kim D.Y., Kim T.H. Whole-liver radiotherapy for end-stage colorectal cancer patients with massive liver metastases and advanced hepatic dysfunction // Radiat. Oncol. 2010. Vol. 5. № 97. (doi:10.1186/1748-717X-5-97. (<http://www.ro-journal.com/content/5/1/97>)).
- Тараненко М.Л. Лучевая терапия метастазов в печень // Междун. мед. журнал (Украина). 2006. Т. 2. С. 111–114.
- Ben-Josef E., Lawrence T.S. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies // Semin. Radiat. Oncol. 2005. Vol. 15. P. 273–278.
- Guha C., Kavanagh B.D. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration // Semin. Radiat. Oncol. 2011. Vol. 21. № 4. P. 256–263.
- Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., Bagshaw M.A. Radiation hepatitis // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1965. Vol. 93. P. 200–208.
- Topkan E., Onal H.C., Yavuz M.N. Managing liver metastases with conformal radiation therapy // J. Support Oncol. 2008. Vol. 6. № 1. P. 9–13. 15.
- Голощанов Р.С., Коков Л.С., Вишневецкий В.А. и соавт. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень // Хирургия. 2003. № 7. С. 66–71.
- Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 1585–1591.
- Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В. и соавт. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: «НОК». 2005. 163 с.
- Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск: ГУ МРНЦ РАМН. 2007. 219 с.
- Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. – Ростов-на-Дону: «Эверест». 2001. 160 с.
- Hildenbrandt B., Wust P., Ahles O. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia // Oncology/Hematology. Critical Rev. 2002. Vol. 43. P. 33–56.
- Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // Int. J. Hypert. 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
- Abe M., Hiraoka M., Takahashi M. et al. Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy // Cancer. 1986. Vol. 58. P. 1589–1595.
- Nagata Y., Hiraoka M., Nishimura Y. et al. Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 38. № 2. P. 359–365.
- Hager E.D., Dziambor H., Hohmann D., Gallenbeck D. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer // Anticancer Res. 1999. Vol. 19. P. 3403–3408.
- Bengtsson G., Carlsson G., Häfström L., Jönsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases // Amer. J. Surg. 1981. Vol. 141. № 5. P. 586–589.
- Zolli M., Pisi P., Marchesini G. et al. A rapid method for the in vivo measurement of liver volume // Liver. 1989. Vol. 9. P. 159–163.
- Курпешев О.К., Осинский С.П., Флоровская Н.Ю. и соавт. Продолжительность жизни больных с метастазами колоректального рака в печень после неполных курсов химиотерапии или симптоматического лечения // Онкология. (Киев). 2013. Т. 15. № 4. С. 301–306.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1) // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. P. 228–247.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. 1958. Vol. 53. P. 457–481.

Поступила: 30.03.2015

Принята к публикации: 12.02.2016

С.М. Киселев**ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ МКРЗ К РЕГУЛИРОВАНИЮ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАДОНА****S.M. Kiselev****Evolution of Approaches of ICRP to the Regulations of Protection of the Population from Radon**

РЕФЕРАТ

В конце 2014 г. Международная комиссия по радиологической защите выпустила публикацию «Радиологическая защита от облучения радоном» (Публикация 126 МКРЗ). В подготовке публикации приняли участие специалисты из Франции, России, Норвегии, Германии, Австралии, Канады, Швейцарии и Китая. Этим документом Комиссия завершила очередной цикл рекомендаций по проблеме регулирования защиты населения от радона, основанных на анализе современных научных данных о воздействии радиоактивного газа на здоровье человека. В работе представлена история развития подходов МКРЗ к регулированию «радоновой проблемы», изложена современная методология защиты населения в жилищах и на рабочих местах.

Ключевые слова: радон, МКРЗ, рак легкого, регулирование, референсные уровни, национальная стратегия, национальный план действий

ABSTRACT

In late 2014, the International Commission on Radiological Protection issued a publication “Radiological Protection against Radon Exposure” (ICRP 126). An international expert team (France, Norway, Russia, Canada, Australia, Germany, Switzerland and China) was organized to prepare this document. With this document the Commission completed the cycle of modern recommendations on the radon issue, based on the analysis of current scientific evidence of the impact of the radioactive gas on human health. The paper presents the development of approaches of ICRP for regulating public radon exposure and also outlines modern approaches to the public protection against radon exposure in homes and at workplaces

Key words: radon, ICRP, lung cancer, regulation, reference levels, national strategy, national action plan

Введение

В настоящее время большое внимание международных и общественных организаций уделяется обсуждению и разработке подходов к обеспечению защиты населения от природного радиоактивного газа радона. С радиологической точки зрения радон является доминирующим источником облучения населения. Его вклад в суммарную дозу облучения составляет более 50 %. Оценивая медицинские последствия воздействия радона на организм человека, следует отметить, что Международное агентство по исследованию рака отнесло радон к соединениям, классифицируемым как канцероген для человека [1]. В настоящее время убедительно продемонстрирована связь между раком легкого и облучением радоном в жилищах, при этом отмечено, что радон является вторым по значимости (после курения) фактором риска возникновения легочной онкопатологии. По разным оценкам авторитетных международных организаций, от 3 до 14 % случаев рака легких обусловлено облучением населения дочерними продуктами распада радона в жилищах [2].

Учитывая данные обстоятельства, ограничение облучения населения радоном является важной научно-практической задачей, решение которой в настоящее время выходит за рамки исключительно радиологических аспектов и приобретает широкое звучание в контексте общественного здравоохранения. Контролируемость облучения радоном лежит в основе регулирования данной ситуации облучения,

разработка стратегии и тактики которого является предметом рекомендаций и требований авторитетных международных организаций по радиационной безопасности. Целью настоящей работы является ознакомление специалистов, занимающихся проблемой обеспечения защиты населения от радона, с новыми тенденциями в управлении «радоновым риском», изложенными в современных рекомендациях МКРЗ.

Развитие подходов МКРЗ к регулированию защиты населения от радона

Обращаясь к истории развития радоновой проблемы, следует отметить, что ее начало было положено еще в XVI в., когда была обнаружена высокая смертность шахтеров в центральной Европе [3]. В конце XIX в. было диагностировано заболевание — рак легкого и выдвинуто предположение о прямой связи развития легочной онкопатологии у шахтеров с воздействием радиоактивного газа. Результаты первых эпидемиологических исследований, проведенных в 60-х гг. XX столетия, подтвердили связь облучения шахтеров радоном с развитием рака легкого.

Интенсификация деятельности по добыче и переработке урана в середине XX в. остро поставила задачу обеспечения безопасности персонала урановых рудников от воздействия радона и инициировала разработку серии рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите, основанных на установлении ограничений ингаляционного посту-

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: sergio@gmail.com

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: sergio@gmail.com

пления радона в организм человека (МКРЗ 24, 32, 39, 47) [4–7].

Позднее исследования, проведенные в жилых помещениях, показали, что радон вносит существенный вклад в облучение населения. Это привлекло особое внимание к проблемам обеспечения радонобезопасности населения и инициировало выпуск базовых рекомендаций МКРЗ по этому вопросу, изложенных в Публикации 65 (МКРЗ 65, 1993) [8].

В документе сформулирован единый подход к защите населения от радона в жилищах и на рабочих местах. Регулирование осуществлялось путем установления уровней действия (600 Бк/м^3 — в жилищах и 1500 Бк/м^3 на рабочих местах), превышение которых диктовало необходимость применения мер по снижению содержания газа в помещениях. Таким образом, подходы МКРЗ базировались на концепции защиты наиболее облучаемых групп населения. В соответствии с рекомендациями МКРЗ и требованиями МАГАТЭ (1996) в различных странах были введены нормативы на содержание радона в жилищах. Важность проблемы регулирования облучения населения от радона была широко воспринята в различных странах мира, что, в свою очередь, инициировало проведение национальных радоновых обследований. Это позволило провести предварительные оценки масштабов радоновой проблемы и определить ее значимость на национальном уровне. В развитие рекомендаций МКРЗ в России в 1994 г. была принята федеральная целевая программа «Радон», целью которой являлось формирование научно-методической, технической и организационной базы для решения вопросов обеспечения радонобезопасности населения на национальном уровне [9].

С момента выпуска Публикации 65 прошло более 20 лет. За это время изменилось многое. Накоплен большой международный опыт регулирования данной проблемы, более детально проработана экспериментальная основа оценки рисков облучения населения от радона, кардинально изменилась система радиологической защиты. Эти обстоятельства обусловили необходимость пересмотра рекомендаций МКРЗ по радону с учетом современных реалий. В связи с этим на заседании Главной комиссии МКРЗ в г. Порто (Португалия) 6–16 ноября 2009 г. была сформирована международная рабочая группа с целью разработки новых рекомендаций по защите от радона взамен Публикации 65. В качестве научной и методической основы разрабатываемого документа использованы материалы предыдущей Публикации 65, Публикаций 101 и 103, заявление Главной Комиссии по радону [8, 10, 11].

Одним из наиболее проблемных моментов публикации 65 являлось то, что основу оценки рисков от воздействия радона составляли эпидемиологические исследования, полученные на когортах шахтеров урановых рудников, перенос которых на население

по ряду известных причин является некорректным. После выхода Публикации 65 изучение эффектов воздействия радона на здоровье населения получило довольно интенсивное развитие. С 1980-х гг. в Европе, Северной Америке и Китае были проведены обширные эпидемиологические исследования по оценкам риска для населения в жилищах, которые выполнялись по методу «случай—контроль». При этом была проделана поистине гигантская работа по достижению необходимой статистической мощности исследований. Результаты этой деятельности позволили впервые провести прямую оценку риска для населения без необходимости экстраполяции параметров риска, полученных в исследованиях среди шахтеров. Эти результаты развития «радоновой проблемы» были проанализированы в рамках Международного радонового проекта, который был инициирован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2005 г. Научный комитет по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) опубликовал научный доклад по оценке результатов проведенных эпидемиологических исследований, в котором указывается, что в настоящее время представляется обоснованным принять оценку избыточного относительного риска, равную $0,16$ на 100 Бк/м^3 , как подходящую, возможно консервативную, оценку (пожизненного) риска от радона в жилищах [12].

Учитывая результаты Международного радонового проекта ВОЗ, научные оценки НКДАР ООН, МКРЗ выпустила в 2010 г. Публикацию 115 «Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада» [13]. В ней представлены результаты анализа эпидемиологических данных, на основе которых проведена переоценка показателей номинального риска заболеваемости раком легкого при облучении радоном. При этом были учтены только исследования, выполненные методом «случай—контроль», как дающие наиболее надежные результаты. В результате было показано, что номинальный риск возникновения легочной онкопатологии при облучении радоном в жилищах в два раза превышает аналогичный показатель, представленный в Публикации 65. Опираясь на результаты эпидемиологических исследований, МКРЗ выпустило заявление по радону (Порто, ноябрь 2009 г.), в котором рекомендовало снизить нормируемые значения по объемной активности радона в жилищах [13].

Результаты эпидемиологических исследований в жилищах послужили научно-практической основой для пересмотра не только количественных показателей нормируемой величины, но и методологии защиты населения от данного компонента природного облучения.

В соответствии с новой системой радиологической защиты, постулированной в Публикации МКРЗ

103, ситуация облучения населения радоном относится к ситуации существующего облучения [11]. Принципы регулирования данной ситуации облучения базируются на установлении референсных уровней и применении принципа оптимизации при принятии и реализации соответствующих мер защиты. Концепция референсного уровня отличается от концепции уровней действия. По мнению МКРЗ и ВОЗ, подход, при котором меры по снижению радона в помещениях рекомендовались только в случае превышения уровней действия (65 МКРЗ), создавал неверное представление, что воздействие ниже этого уровня является безопасным. Действительно, результаты анализа объединенных эпидемиологических исследований в жилищах, проведенного в рамках радонового проекта ВОЗ, убедительно продемонстрировали следующее:

- риск рака легкого увеличивается линейно с долгосрочной радоновой экспозицией (30 лет);
- нет свидетельств наличия порога;
- риск возрастает статистически значимо даже при умеренных содержаниях радона в жилых помещениях (50–100 Бк/м³);
- большинство обусловленных радоном раков легкого вызвано скорее низкими и средними концентрациями радона, чем высокими, потому что, в общем, меньшее количество людей подвергается воздействию высоких объемных активностей радона.

В противовес концепции уровней действия, референсный уровень представляет собой уровень дозы, риска или концентрации радионуклидов, допущение превышения которого при планировании считается неприемлемым, а ниже которого должна осуществляться оптимизация защиты. Следствием применения подхода к регулированию на основе референсного уровня является то, что оптимизация должна применяться как оправданная мера выше и ниже референсного уровня, а не только когда он превышает. Это является краеугольным камнем современной методологии регулирования радоновой проблемы, изложенной в новой публикации 126 МКРЗ «Радиологическая защита от радона» [14]. Основная идея современной стратегии регулирования радоновой проблемы заключается не только в снижении индивидуальных рисков от радона для наиболее облучаемых лиц, но и в направленности на последовательное снижение общего коллективного риска для всего населения.

Новые методические аспекты регулирования защиты населения от радона, представленные в Публикации 126 МКРЗ

В соответствии с новыми эпидемиологическими данными, МКРЗ рекомендует установить верхнюю границу производного референсного уровня по

объемной активности радона в жилищах на уровне 300 Бк/м³ вместо верхней границы уровня действия 600 Бк/м³, рекомендованного МКРЗ в Публикации 65. В дозовом эквиваленте это значение соответствует среднегодовому облучению населения 10 мЗв/год, учитывая дозовый коэффициент, рассчитанный на основе условного дозового перехода и пересмотренного значения номинального коэффициента риска [13]. Вместе с тем, Комиссия настоятельно рекомендует национальным регуляторам установить производный референсный уровень в диапазоне от 100 до 300 Бк/м³ с учетом социально-экономических условий в каждой стране. Целесообразность установления значений референсных значений на как можно более низком уровне обусловлена направленностью на достижение стратегической цели, заключающейся в снижении заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний легких.

Для контроля облучения населения Комиссия рекомендует применять универсальный подход, направленный на управление зданием или местом, где существует ситуация облучения индивидуума радоном, независимо от предназначения здания и типа его обитателей. Мнения МКРЗ, МАГАТЭ и Еврокомиссии схожи в данном подходе. Для жилых, общественных помещений и классических рабочих мест рекомендуется установить единый референсный уровень в единицах объемной активности радона не более 300 Бк/м³.

При рассмотрении вопросов регулирования облучения на рабочих местах, Комиссия отмечает, что на большинстве рабочих мест облучение радоном является побочным и не рассматривается как профессиональное. Однако конечное решение остается за национальными властями, которые могут отнести облучение работников радоном на некоторых рабочих местах (например, термальные курорты, пещеры и другие подземные рабочие места) к категории профессионального облучения.

Для контроля облучения на рабочих местах МКРЗ предлагает использовать ступенчатый подход. На начальном этапе рекомендуется установить референсный уровень как в жилых помещениях — 300 Бк/м³ в случае, если облучение работников не является следствием их профессиональной деятельности, напрямую связанной с источником облучения. Если проведение радонозащитных мероприятий не позволяет снизить содержание радиоактивного газа на рабочем месте до установленного норматива, то его значение корректируется в сторону увеличения с учетом временных параметров облучения работника и соблюдения верхнего предела по эффективной дозе 10 мЗв/год. В этом случае устанавливается производный референсный уровень по объемной активности радона 1000 Бк/м³ в качестве отправной точки для примене-

ния требований защиты от профессионального облучения. Воздействие радона на рабочем месте следует рассматривать как составляющую профессионального облучения в том случае, если, несмотря на все усилия, облучение остается выше референсного уровня (более 10 мЗв/год, 1000 Бк/м³).

Применение принципов регулирования защиты населения от радона в ситуации планируемого облучения (установление предела дозы, организация учета индивидуального контроля доз) должно применяться, если национальные власти сочтут, что ситуация облучения радоном должна трактоваться как ситуация планируемого облучения (например, работа с радиоактивными веществами, являющимися непосредственными источниками поступления радона в воздушную среду помещений, в частности, добыча урана в урановых рудниках).

Одной из существенных особенностей современных рекомендаций МКРЗ является изменение подхода к оценке эффективной дозы облучения при ингаляционном поступлении радона и дочерних продуктов его распада. Комиссия решила отойти от ранее применяемого подхода к оценке эффективной дозы от радона на основе условного дозового перехода и использовать классические дозиметрические модели для расчета доз внутреннего облучения при ингаляционном поступлении радионуклидов. Целесообразность этого решения вызывает сомнения и вполне оправданные опасения, обусловленные возможным усложнением регулирования радона на рабочих местах. Учитывая сложность дозиметрических моделей и значительную вариабельность параметров, зависящих от качества внутренней среды помещений, следует ожидать высокую степень неопределенности в оценках доз облучения.

В новой Публикации уделено внимание проблеме адресности защиты критической группы населения — табакокурильщиков как наиболее уязвимой в отношении воздействия радиоактивного газа на развитие заболеваний легкого. В документе отмечается, что, несмотря на то, что абсолютный риск возникновения рака легких, обусловленного радоном, у курильщиков значительно превышает аналогичный показатель у некурящих людей, Комиссия рекомендует не делать различий в подходах к защите этих групп населения, основываясь на факте добровольного выбора человеком пристрастия к табакокурению. Вместе с тем, учитывая, что радон и табакокурение являются основными факторами риска при развитии легочной онкопатологии, МКРЗ отмечает необходимость скоординированной политики при реализации национальных стратегий по защите населения от радона и снижению потребления табачных изделий.

Формирование комплексного подхода к решению проблемы защиты населения от радона: разработка национальных радоновых программ

Учет современных рекомендаций требует пересмотра стратегии мер по ограничению облучения населения радоном. Согласно рекомендациям Комиссии, национальным органам власти, ответственным за регулирование защиты населения от природных источников облучения, рекомендуется установить национальные референсные уровни с учетом преобладающих экономических и социальных условий, а затем применить процесс оптимизации защиты в своих странах. Значимое уменьшение коллективной дозы облучения населения радоном, сопровождающееся заметным снижением индуцированной радоном онкологической заболеваемости, может быть достигнуто при планомерном снижении общего уровня облучения радоном в жилищах. Эта задача может быть решена путем формирования национальной стратегии защиты населения от источников природного облучения. Для обеспечения выполнения национальной стратегии органы власти с участием соответствующих заинтересованных сторон должны разработать национальный план действий, рассчитанный на долгосрочную перспективу его реализации.

Спектр сторон, имеющих отношение к решению проблемы радона, широк и включает домовладельцев, работодателей, местные органы власти, строителей, архитекторов и специалистов в области здравоохранения. Решение о проведении тестирования или реабилитационных мероприятий находится в ведении, в первую очередь, частного собственника жилья или управляющего. Решение о прекращении курения принимают курильщики (курение значительно повышает риски при воздействии и радона). Многие из решений, касающихся защиты новых домов от радона, принимаются в первую очередь проектировщиками и строителями. Решения в отношении финансирования, правил и образовательных программ находятся в компетенции, прежде всего, государственных и общественных органов. Поэтому реализация радоновой программы требует совместного участия государственных, региональных и местных организаций, отвечающих за здравоохранение, строительство и защиту от ионизирующего излучения. Ключевым элементом радоновой программы является развитие инфраструктуры взаимодействия между организациями и экспертами, такими как научно-исследовательские институты, общественные или частные лаборатории, занимающиеся измерениями радона, инженеры и ученые строительного профиля, специалисты строительной промышленности.

Основными направлениями реализации национального плана действий являются развитие и совер-

шенствование профилактических и корректирующих мер защиты. Профилактические меры направлены на предупреждение или удержание на минимальном разумно достижимом уровне облучения людей за счет реализации радонозащитных мероприятий на этапах планирования, проектирования и строительства зданий и (или) выбора места его расположения. Применение корректирующих мер защиты направлено на снижение облучения населения в существующих зданиях до разумно достижимого минимального уровня. Это длительный процесс, который включает в себя выявление помещений с повышенными уровнями радона и проведение радонозащитных мероприятий с целью снижения поступления радиоактивного газа в помещение. В экономическом плане профилактические меры всегда являются наиболее выгодными, но, как показывает практика, их успех зависит от четко проработанной методической и практической системы их реализации.

Политика в отношении радона должна осуществляться с учетом других рисков для здоровья, выявленных в стране. Более того, она должна сочетать действия с другими реализуемыми в области общественного здравоохранения мерами, такими как борьба с табакокурением, удаление асбеста, а также рядом других мероприятий, направленных на улучшение качества воздушной среды в помещениях. Это позволит избежать возникновения возможных противоречий и достичь лучшей эффективности в реализации радоновой стратегии.

Очевидно, что для успешной реализации радоновых программ необходим поиск эффективных механизмов вовлечения населения в данный процесс. Резюмируя опыт национальных регуляторов в разных странах мира, стоит отметить, что в настоящее время население в целом не осознает значимость данной проблемы. Отсутствие понимания радоновой проблемы населением и, как следствие, нежелание нести дополнительные расходы на проведение радонозащитных мероприятий, определяют низкую степень доверия населения к деятельности регулятора. В связи с этим развитие коммуникативных стратегий, работа с населением, заинтересованными сторонами являются определяющими элементами успешной реализации радоновых программ.

Изложенные выше рекомендации такой авторитетной организации, как МКРЗ, нашли широкое применение в ряде стран. Подтверждением тому является также издание новой редакции базовых стандартов безопасности Европейского Союза, которые учитывают современные рекомендации МКРЗ в области снижения радоновой опасности. Более того, была принята Директива ЕС, обязывающая утвердить к **6 февраля**

2018 г. в 28 государствах-членах национальные планы действий, как оптимальную форму межведомственного взаимодействия на национальном уровне различных ведомств и неправительственных заинтересованных организаций. В этом плане подходы МКРЗ к регулированию защиты населения от радона, а также уже имеющий опыт зарубежных стран по их использованию должны стать ориентиром в дальнейшем развитии радоновой стратегии и привести в конечном итоге к формированию адекватного национального плана действий в России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оценка канцерогенных рисков для человека. Монография. Т. 43. Международное агентство по исследованию рака. Лион. 1988.
2. Руководство по радону. ВОЗ. — Женева. 2009.
3. Якоби В. История радоновой проблемы в шахтах и жилых помещениях. Публикация МКРЗ 23(2). 1993. С. 39—45.
4. Радиологическая защита в урановых и других шахтах. Публикация 24 МКРЗ. 1977.
5. Пределы ингаляционного поступления дочерних продуктов распада радона для профессиональных работников. Публикация 32 МКРЗ. 1981. — М.: Энергоатомиздат. 1984.
6. Принципы нормирования облучения населения от естественных источников ионизирующих излучений. Публикация 39 МКРЗ. — М.: Энергоатомиздат. 1986.
7. Радиологическая защита рабочих подземных шахт. Публикация 47 МКРЗ. М.: Энергоатомиздат. 1986.
8. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах. Публикация 65 МКРЗ. — М.: Энергоатомиздат. 1995.
9. Крисюк Э.М. Проблема радона — ведущая проблема обеспечения радиационной безопасности населения // АНРИ. 1996/97. № 3(9). С.13—16.
10. Оптимизация радиологической защиты. Публикация 101 МКРЗ. 2006.
11. Публикация 103 МКРЗ 2007 г. Пер. с англ. Под ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандала. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 312 с.
12. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКДАР ООН 2000 г. Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями. Том 1: Источники (часть 1). Пер. с англ. Под ред. Л.А. Ильина и С.П. Ярмоненко. — М.: РАДЭКОН. 2002. 308 с.
13. Публикация 115 МКРЗ 2010 г. — М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2013.
14. Радиологическая защита от облучения радоном. Публикация 126 МКРЗ. 2014.

Поступила: 12.09.2015

Принята к публикации: 15.12.2015

Г.П. Сидорова¹, Д.А. Крылов²

РАДИОНУКЛИДЫ В УГЛЯХ И ПРОДУКТАХ ИХ СЖИГАНИЯ

G.P. Sidorova¹, D.A. Krylov²

Radioactive Elements in Coals and their Combustion Products

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Приведен обширный аналитический материал по содержанию естественных радионуклидов (ЕРН) в углях различных месторождений как отечественных, так и зарубежных. Приводятся подробные данные по исследованиям радиоактивности углей и отходов их сжигания по месторождениям Забайкалья.

Отмечается, что не все угольные месторождения России содержат повышенное содержание ЕРН, но определять это необходимо уже на стадиях разведки. Если при проведении геологоразведочных работ на угольных месторождениях выявляются участки с повышенным содержанием ЕРН, то применение предлагаемой системы радиационного контроля углей на стадии отработки месторождений позволит снизить до минимума их попадание в топливный цикл и в окружающую среду.

Радиационная опасность угольных ТЭС, связанная с ЕРН, — одна из важнейших проблем угольной энергетики, которая порой недооценивается в современном мире, но требует предельного внимания.

Источниками загрязнения ТЭС являются выбросы в атмосферу, жидкие сбросы, а также твердые отходы, оставшиеся после сжигания угля, т.е. зола и шлак.

Ключевые слова: уголь, естественные радионуклиды, уран, радиоактивность, зола, шлак, удельная активность, выбросы

Presents an extensive analytical material content of natural radionuclides (NRN) in coal of different fields, both domestic and foreign. Provides details on the study of radioactivity of coal and waste incineration on deposits of Transbaikalia.

Not all Russian coal deposits contain rose-content NRN in progress, but it is necessary to determine at the time of exploration. If during exploration for coal deposits areas with high concentration of NRN are identified, the application of the proposed system of radiation monitoring at the stage of coal mining deposits will be reduced to a minimum the hit in the fuel cycle and the environment.

Sources of pollution are thermal power plant air emissions, liquid effluents and solid waste left after burning coal — ash and slag.

Key words: coal, natural radionuclide's uranium radioactivity, ash, slag, the specific activity of emissions

Введение

Урановая минерализация в углях была отмечена еще в 1875 г. на месторождении Олд-Лейден в США (Berthoud, 1975). К первым отечественным работам в этой области можно отнести появившуюся в Украинском химическом журнале в 1929 г. статью авторов Е.С. Буксера, Я.М. Шапиро, К.Г. Бронштейна «Радиоактивность каменных углей и антрацитов Донецкого бассейна», в 1934 г. в том же журнале была издана подобная статья и о кузнецких углях (Е.С. Буксер и соавт., 1934). Исследования были проведены на коллекциях проб угля с этих бассейнов. Первым известным отчетом в данной области исследований является отчет о радиоактивности углей Минусинского бассейна (Г.С. Лабазин, 1930). Содержание урана оценивалось в углях по данным химического анализа и среднее содержание U_3O_8 в углях составляло 0,001 %. В 1940-х гг. работы по изучению радиоактивных элементов в углях начались в США. Целью этих работ было извлечение урана из угля и лигнитов. В 1950-х гг. на территории США было открыто несколько месторождений урансодержащих углей и углистых сланцев. В то же время ряд месторождений с радиоактивными углями был открыт и в Европе (Венгрия, Югославия, Словения).

Сырьем для получения урана на начальном этапе развития отечественной атомной энергетики являлся

именно уголь. Уран-угольные месторождения России, Казахстана и Киргизии были начальной минерально-сырьевой базой урановой промышленности СССР [1]. Поэтому большинство исследований этого периода посвящены высоким или рудным концентрациям урана в угле и в них отсутствуют данные о содержаниях тория.

Исследованиям радиоактивности в углях посвящено значительное количество работ отечественных и зарубежных авторов. В последние годы в основных угледобывающих районах Центральной Сибири активные радиоэкологические исследования проводятся томскими геохимиками, в т.ч. Л.П. Рихвановым, С.И. Арбузовым и др. А.А. Смыслов и др. (1996) считают, что Канско-Ачинский и Иркутский бассейны геохимически специализированы на уран. В настоящее время в литературных источниках освещаются данные об аномальных содержаниях урана в углях некоторых месторождений, ранее такая информация не публиковалась в открытой печати. Много информации, особенно касающейся высоких концентраций урана в углях, до сих пор является закрытой.

Значительно меньше работ посвящено одному из важнейших экологических вопросов — проблеме выбросов, накопления и использования продуктов сжигания углей — зола+шлак+газовая фаза. Из известных данных следует отметить работу группы авторов «Онкологическая цена тепловой и атомной электро-

¹ Забайкальский государственный университет, Чита. E-mail: druja@inbox.ru

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: krylova.vep@yandex.ru

¹ Transbaikal State University, Chita, Russia. E-mail: druja@inbox.ru

² National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. E-mail: krylova.vep@yandex.ru

энергии» [2]. В ней отмечается негативное воздействие от использования угольных теплоэлектростанций (ТЭС) на здоровье людей и окружающую среду.

Анализ литературных источников по результатам исследований угольных месторождений приводит к выводу о недостаточной изученности проблемы радиоактивности углей и крайне слабой изученности радиоэкологических проблем, связанных с добычей, транспортировкой и сжиганием углей.

Радиоактивность углей различных месторождений

Имеющиеся на сегодняшний день материалы по изучению естественных радионуклидов (ЕРН) в углях, к сожалению, не дают полного представления о характере их распределения, формах нахождения, генезисе и уровнях накопления ни в одном из угольных бассейнов.

Среднее содержание урана (кларк) в углях, по Я.Э. Юдовичу, составляет 3,6 г/т [3, 4]. Содержание урана в большей части угольных месторождений не превышает кларкового, но имеются месторождения, в которых это содержание превышено в несколько раз. Причем месторождения эти разрабатываются без всякого радиационно-гигиенического контроля, уголь используется на ТЭС, котельных и в частных домах. Зола и шлак, обогащенные в несколько раз ЕРН, накапливаются на огромных территориях, образуя с годами, по сути, техногенные месторождения ЕРН.

Удельная активность ЕРН в углях различных месторождений различается в 100÷1000 и более раз, хотя при усреднении данных по странам они становятся близкими друг к другу. Вариации пределов удельной активности урана в угольных месторождениях мира составляют 0,6÷3600 Бк/кг, а при наличии в районах месторождений урановых аномалий — 3600÷8400 Бк/кг [5].

По аналитическим исследованиям авторов статьи, удельные активности ^{226}Ra в углях разных стран следующие: угли США — в среднем 22 Бк/кг; Австралии — 30–48 Бк/кг; ФРГ — в среднем 26 Бк/кг; Чехословакии — 4–13 Бк/кг; Польши — 2–35 Бк/кг [6].

Радионуклидный состав углей, типа антрацитовый штыб Восточного Донбасса, по проведенным в последние годы исследованиям, определяется следующими показателями: ^{238}U — (76±6 Бк/кг); ^{226}Ra — (34±4 Бк/кг); ^{232}Th — (21±2 Бк/кг); ^{40}K — (300±20 Бк/кг). Отмечается широкая вариация содержаний ЕРН в этих углях, что может быть связано с ограниченностью числа проб.

В многолетних исследованиях, проведенных учеными Томского политехнического университета, изучена геохимия радиоактивных элементов в углях месторождений и бассейнов Северной Азии (Сибири, Дальнего Востока, Казахстана и Монголии). Показано, что «...содержание урана в углях месторождений и бассейнов Северной Азии изменяется от 0,6 до 32,8 г/т, а тория — от 0,8 до 32 г/т» [7]. Установлено, что средневзвешенное содержание урана в углях Сибирского региона с учетом колоссальных ресурсов Западно-Сибирского угольного бассейна составляет 1,5 г/т. Эта цифра ниже оценки угольного кларка

(среднего содержания химического элемента в углях мира) и соответствует среднему геометрическому содержанию U в бурых углях мира. Средняя оценка содержания тория для углей Сибири составляет 2,4 г/т. Рассчитанное региональное среднее содержание тория для Сибири ниже угольного кларка, но выше среднего геометрического содержания тория в бурых углях мира. Участки высокорadioактивных углей известны в месторождениях Иркутского и Канско-Ачинского угольных бассейнов, а также в угольных месторождениях Забайкалья и Монголии.

Угли Кузнецкого бассейна характеризуются как слаборадиоактивные, но часть угольных пластов бассейна отмечаются повышенными средними содержаниями урана и тория. Даже в пластах с низкими средними концентрациями U встречаются участки, обогащенные радиоактивными элементами. Содержание урана в них могут существенно превышать рекомендуемые предельно допустимые концентрации для почв. Промышленное использование таких углей в качестве топлива требует тщательного изучения выбросов радиоактивных элементов при их сжигании, а использование таких шлаков и зол в хозяйственных целях должно быть ограничено [3].

Практически на всех разрезах имеются локальные участки окисленных углей, которые требуют специального обращения, т.к. часто характеризуются аномально высокими активностями ^{226}Ra . Кроме того, например, для углей Канско-Ачинского бассейна (Березовский и Назаровский разрезы в Красноярском крае) установлены товарные угли с повышенной активностью радия. Содержание урана и тория в добываемых углях Кузбасса находится в пределах допустимых значений, за исключением угля, добываемого из шахт «Бутовская», им. Димитрова, им. Шевякова и на разрезе Итатский [3].

Содержание урана в углях Итатского месторождения значительно превышает значения, характерные для Кузбасса: уран — среднее — 56,9, вариации (6–139) г/т. На шахте им. Шевякова среднее содержание тория достигает 15,8, вариации (3,75–85,5) г/т.

Содержание урана в угле в западной части Канско-Ачинского угольного бассейна в среднем составляет 4,9 г/т [3].

В США в штате Южная Дакота обнаружили в ряде пластов лигнита (лигнит — бурый ископаемый уголь низкого сорта — наиболее молодой из ископаемых углей) аномальное содержание урана, которое достигало 1600–3200 г/т. По результатам исследований к 1958 г. на западе США были обнаружены промышленные месторождения урана в углях. На 1956 г. достоверные запасы пластов ураноносных углей с промышленным содержанием U_3O_8 на уровне 0,15–0,25 % составляли в штатах Северная и Южная Дакота 300 тыс. т, а потенциальные — 400 тыс. т [3].

В 1993–1997 гг. Институтом промышленной технологии Минатома России совместно с Институтом горного дела им. А.А. Скочинского были выполнены радиационные обследования российских угольных шахт. По результатам этих обследований было показана

но, что в шахтах радиационная опасность обусловлена выделением ^{222}Rn в воздушное пространство, присутствием ^{226}Ra и ^{228}Ra в углях и вмещающих породах [8]. Установлено, что на 24 % из 159 обследованных шахт значения эффективной дозы облучения отдельных работников достигают установленного нормами радиационной безопасности (НРБ-99) предела 5 мЗв/год. Средняя по отрасли доза облучения подземного персонала близка к 2 мЗв/год, что приводит к увеличению примерно на 15 % общего риска смерти, связанного с добычей угля. На 14 шахтах дозы облучения на отдельных рабочих местах превышают 5 мЗв/год, что по законодательству требует введения режима радиационной безопасности.

Примером отработки углей с повышенным содержанием ЕРН может служить многолетний опыт, применяемый при добыче углей Уртуйского месторождения. Геологоразведку Уртуйского угольного месторождения проводило геологическое объединение, специализирующееся на поисках и разведке радиоактивного сырья.

Промышленное освоение Уртуйского месторождения начато в 1986 г. Приаргунским производственным горно-химическим объединением (ОАО «ППГХО») — крупнейшим уранодобывающим предприятием России, что обусловило профессиональный подход к вопросам радиационной безопасности как при разведке и добыче угля, так и при его использовании. Накопленный опыт обозначил проблемы, связанные с обеспечением радиационной безопасности персонала и населения, а также пути их решения. За основу были приняты требования норм радиационной безопасности о непревышении дозы облучения населения 1 мЗв в год (на человека) и удельной активности золошлаковых отходов (ЗШО), которые могут использоваться в строительных целях в населенном пункте, не более 370 Бк/кг. Специалисты в обоснованиях использования уртуйских углей учитывали условия их сжигания на Краснокаменской ТЭЦ, входящей в ППГХО, и в бытовых печах, рассеяние выбрасываемых с продуктами сжигания радионуклидов, закономерности поступления радиоактивных веществ по ингаляционной и пищевой цепочкам в организмы животных и человека. На основе расчетов определены зависимости для определения дозы облучения человека и предельные нормы выбросов радиоактивных веществ в зависимости от содержания ЕРН в углях. Результаты исследований получили положительные заключения ФМБЦ им А.И. Бурназяна, НИИ радиационной гигиены и Федерального медико-биологического агентства РФ и стали основой для организации системы контроля качества угля по радиационно-гигиеническому фактору [9,10].

Особенностью углей Уртуйского месторождения являются весьма существенные изменения содержания в них ЕРН (более чем в 100 раз), что обусловлено особенностями их накопления и перераспределения в процессе формирования угольного месторождения. Уртуйские угли по содержанию урана разделены на 3 сорта:

- 1 сорт (потребительские угли) с содержанием урана менее 0,001 % (с удельной активностью до 123 Бк/кг);
- 2 сорт (энергетические угли) с содержанием урана 0,001–0,01 % (с удельной активностью 123–1230 Бк/кг);
- 3 сорт (комплексные угли) с содержанием урана более 0,01 % (с удельной активностью более 1230 Бк/кг) [2, 3].

Угли 1-го сорта можно использовать в бытовых целях. Радиоактивность золы и шлака, образующиеся при сжигании угля 1-го сорта, не превышает допустимых значений активности строительных материалов, разрешенных нормами радиационной безопасности для населенных пунктов. Такой уголь сертифицирован региональным центром Роспотребнадзора. Активность такого угля составляет в среднем 77,5 Бк/кг. При сжигании такого угля образуются ЗШО с удельной активностью 327 Бк/кг, которые по классификации относятся к строительному материалу 1-го класса, разрешены для применения в зонах перспективной застройки в населенных пунктах [10].

Угли 2-го сорта можно использовать на ТЭС. Уровень радиоактивности золы и шлака, образующиеся при сжигании этих углей соответствует активности строительных материалов 2-го и 3-го классов, применение которых ограничено санитарными нормами. На предприятии их хранение осуществляется в золошлакохранилище, а применение разрешено только по решению санитарно-эпидемиологического надзора и только в качестве материала для закладки выработанного пространства при добыче урановых руд подземным способом.

При сжигании комплексных углей 3-го сорта образующиеся зола и шлак имеют активность, при которой использование их недопустимо в строительных целях [10].

До 1995 г. в специальных отвалах с прикрытием их поверхности инертным материалом из вскрышных пород было складировано 750 тыс. т углей 3-го сорта. При сжигании этого угля могло бы образоваться более 100 тыс. т золы и шлака. Такой материал классифицируют как низко-радиоактивные отходы, требующие специальных условий хранения (захоронения).

На Уртуйском угольном разрезе создан пункт управления качеством угля по типу автомобильной радиометрической контрольной станции для сортировки урановых руд. Через опытный пункт пропускают все без исключения углевозы, что позволяет сортировать уголь по радиационно-гигиеническому фактору.

Кроме радиометрической контрольной станции, в систему геофизического контроля качества угля вошли гамма-опробование забоев экскаваторов и штабелей угля, а также гамма-каротаж эксплуатационно-разведочных скважин. Все применяемые на разрезе методы контроля радиационно-гигиенического качества угля позволяют полностью исключить превышение содержания ЕРН в отгружаемом потребителям угле.

Радиоактивность продуктов сжигания углей

При изучении радиационной обстановки вокруг ТЭС главным является исследование распространения в атмосферном воздухе ЕРН, выбрасываемых с летучей золой из труб ТЭС и осаждающихся затем на земную поверхность. Большая часть выпавшей на земную поверхность золы оседает на надземной части растений и в конечном итоге попадает в почву. Кроме того, значительный вклад в радиоактивное загрязнение окружающей среды может дать эффект удержания золы и аэрозолей кронами деревьев в лесных массивах (до 5 раз).

Авторами были проанализированы результаты сжигания углей энергетического сорта на Краснокаменской ТЭЦ за период 2005–2010 гг. В процессе сжигания все твердые отходы ТЭЦ можно разделить на: шлак + тяжелая фракция золы; летучая зола-унос, которую, в свою очередь, можно разделить на фракцию средней крупности, улавливаемую электрофильтрами, и тонкодисперсную фракцию золы-унос, не улавливаемую фильтрами. Учитывая характеристики фильтров и реальную их эффективность, степень улавливания золы-уноса составляет 95 %, т.е. 5 % золы-унос ежегодно выбрасывается в атмосферу.

В результате расчета баланса урана установлено, что основным источником загрязнения окружающей среды при сжигании бурых углей с повышенным содержанием радиоактивных элементов является тонкодисперсная составляющая золы-уноса, практически не улавливаемая электрофильтрами, что подтверждается исследованиями и других авторов.

Радионуклиды, поступающие в воздух из дымовых труб ТЭС, попав в атмосферу, рассеиваются, образуя сложное объемное поле, в пределах которого концентрация вещества уменьшается от максимума у выхода из трубы до минимального (фоновых для данного района) значения.

Исследования, проведенные во многих странах, показали, что радиоактивность почв и воздуха на территориях, прилегающих к ТЭС, порой в десятки раз превышает не только фоновые, но даже предельно допустимые значения. Многое зависит при этом от того, какой именно уголь использует конкретная ТЭС, к тому же очень многое зависит от технологии подготовки угля и технологии его сжигания.

По литературным данным, при среднем содержании урана в земной коре 2,0 г/т, среднее содержание урана в богатых золах достигает 400 г/т.

В работе Н.А. Белюсенко и А.А. Соловьянова приведены сведения о том, что загрязненность золошлаковых отходов естественными радионуклидами на отдельных российских ТЭС (исследовались около 50 ТЭС, на которых использовались 20 видов углей), при сжигании некоторых углей, например, подмосковных и азейских, повышена и достигает 520 Бк/кг при нормативе их бесконтрольного использования в строительстве 370 Бк/кг [11].

Анализ результатов исследования показывает, что при сжигании углей даже с низкими концентрациями радиоактивных элементов в их продуктах сжигания содержание урана и тория обычно увеличивает-

ся в 3–4 раза по отношению к исходному топливу. Например, при сжигании кузнецких углей в их золах происходит концентрирование радиоактивных элементов. Коэффициент концентрации для урана и тория колеблется от 1,5–2 до 10–15 и зависит от полноты озоления угля, марочного состава и зольности угля.

На основании анализа литературных источников по результатам исследований угольных месторождений, радиационных выбросов от угольных ТЭС, использующих угли различных месторождений, в том числе и забайкальских, отмечается недостаточность изученности проблемы радиоактивности углей и крайне слабой изученности радиоэкологических проблем, связанных с добычей, транспортировкой и сжиганием углей, как в России, так и за рубежом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кизильштейн Л.Я. Уголь и радиоактивность // Химия и жизнь. 2006. № 2. С. 24–29.
2. Ильин Л.А., Книжников В.А., Княжев В.А. и соавт. Онкологическая «цена» тепловой и атомной электроэнергии. Под ред. Л.А. Ильина и И.П. Коренкова. — М.: Медицина. 2001. 240 с.
3. Юдович Я.Э., Кетрис М.П. Уран в углях. — Сыктывкар: Коми научный центр Уро РАН. 2001. 84 с.
4. Давыдов М.Г., Тимонина Ю.А. Радиационная обстановка в районе расположения ГРЭС Ростовской области // Теплоэнергетика. 2003. № 12. С. 8–13.
5. Давыдов М. Г. Радиоэкология [Электронный ресурс]. Радиоактивность литосферы. (<http://www.phys.rsu.ru/web/nuclear/radiologie/fRE6.htm>)
6. Овсейчук В.А., Крылов Д.А., Сидорова Г.П. Радиоактивные элементы в углях и продуктах их сжигания // Атомная стратегия. 2013. № 3. С. 12–14.
7. Арбузов С.И., Ершов В.В., Поцелуев А.А. Изучение потерь радиоактивных элементов при озолении угля и прогнозирование их выбросов в атмосферу // В сб. «Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека». — Томск: Изд-во ТПУ. 1996. С. 306–308.
8. Павлов И.В. Радиационная опасность для населения и производственного персонала, связанная с эксплуатацией объектов топливно-энергетического комплекса (материалы слушаний «Об обеспечении радиационно-экологической безопасности в топливно-энергетическом комплексе России», проведенных 17 июня 1997 г. в Комитете по экологии Государственной Думы) // Бюлл. Центра обществ. инф-ции по атомной энергии. 1997. № 9. С. 28–30.
9. Суханов Р.А., Сидорова Г.П. Проблемы использования углей с повышенной радиоактивностью // Горный журнал. 2009. № 2. С. 43–45.
10. Сидорова Г.П. Радиационно-гигиеническое качество углей Уртуйского месторождения: экологические проблемы и методы решения // Горный журнал. 2012. № 8. С. 26–28.
11. Белюсенко Н.А., Соловьянов А.А. Принципы программного обеспечения радиационно-экологической безопасности на объектах ТЭК России // Безопасность труда в промышленности. 1996. № 1. С. 30–34.

Поступила: 05.05.2015

Принята к публикации: 12.02.2016

**Г.В. Жунтова¹, Т.В. Азизова¹, А.В. Ефимов¹, Е.К. Василенко¹,
Н.В. Сотник¹, Н.Н. Дудченко², И.А. Вологодская², Е.П. Фомин²**

**ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ
ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМ РАБОТНИКА В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕШТАТНОЙ
СИТУАЦИИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ**

**G.V. Zhuntova¹, T.V. Azizova¹, A.V. Ephimov¹, E.K. Vasilenko¹,
N.V. Sotnik¹, N.N. Dudchenko², I.A. Vologodskaya², E.P. Phomin²**

**Medical Assistance after Plutonium Intake by a Worker due to an Emergency
Situation during Production Operations**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Рассмотрен случай поступления ^{239}Pu в организм работника в результате разгерметизации производственной установки при выполнении ремонтных работ. Работник получил ушибленную рану второго пальца правой кисти и ушиб передней брюшной стенки. Начальное содержание ^{239}Pu в месте повреждения кожи пальца составило 2 мБк, а в месте повреждения кожи живота — 40 кБк. Оценка ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, формируемой за 50 лет (ОЭД_{50}) исходя из предположения о переходе всего зарегистрированного количества ^{239}Pu из места первоначальной локализации в жидкости организма с последующим накоплением в основных органах депонирования, составила 54 Зв.

Было выполнено иссечение загрязненных радионуклидом тканей пальца и передней брюшной стенки. Однако для устранения потенциально опасного загрязнения потребовалась ампутация второго пальца правой руки. В процессе дозиметрического обследования было установлено, что поступление ^{239}Pu в организм работника произошло не только через поврежденные кожные покровы, но также через органы дыхания и пищеварения. Проведен курс хелатотерапии (5 %-й раствор пентацина) продолжительностью 4 мес. Заключительная оценка ОЭД_{50} внутреннего облучения, выполненная на основании данных о естественной экскреции актинидов, составила 25 ± 11 мЗв.

Таким образом, своевременно оказанная специализированная медицинская помощь позволила избежать значимого перехода ^{239}Pu из мест первичного отложения в организм работника и многократно снизить дозу внутреннего альфа-облучения.

Ключевые слова: плутоний, инкорпорация, инцидент, пентацин

We consider a case of ^{239}Pu intake by a worker as a result of a production manufacturing unit rupture during repair operations. The worker received a contused wound of an index finger of his right hand and anterior abdominal wall contusion. The initial ^{239}Pu burden in the areas of finger and abdominal skin injuries were 2000 and 40 kBq, respectively. The committed effective dose from internal radiation over 50 years (CED_{50}) assuming the complete transfer of the measured ^{239}Pu burden from original site of the intake into body fluids and eventual accumulation in main organs of deposition was 54 Sv.

Radionuclide-contaminated tissues of the finger and the anterior abdominal wall were excised; however it became necessary to amputate the index finger of the right hand to avoid potentially harmful contamination. A dosimetry screening revealed that injured skin was not the only route by which ^{239}Pu entered the worker's body, but respiratory and digestive organs were also involved. The duration of chelation therapy (5 % pentacin solution) was 4 months. The final estimate of CED_{50} from internal radiation based on data on natural excretion of actinides was 25 ± 11 mSv.

Thus, timely specialized medical assistance allowed avoiding significant transfer of ^{239}Pu from the sites of original deposition to the worker's body and decreasing the dose from internal alpha-radiation by a large factor.

Key words: plutonium intake, incident, pentacin

При возникновении нештатных ситуаций и технологических сбоев на предприятиях атомной промышленности возможно поступление плутония в организм работников тремя путями: ингаляционным через органы дыхания, через поврежденные кожные покровы и в небольших количествах — из полости рта (перорально) в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В дальнейшем происходит резорбция плутония из места первичного отложения (легкие, раневые поверхности, ЖКТ) в кровь, где растворимые формы плутония связываются с белками плазмы (преимущественно с трансферрином), а затем откладываются в печени и скелете [1]. Для описания поведения и метаболизма плутония в организме созданы специальные биокинетические модели, на ко-

торых основываются расчеты поглощенных в различных органах доз внутреннего альфа-облучения [2–5].

Плутоний-239 входит в число наиболее радиотоксичных элементов, так как обладает длительным периодом полураспада и полувыведения, поэтому даже после однократного поступления радионуклида облучение продолжается на протяжении всей жизни человека. Вследствие неравномерного распределения плутония в организме максимальные дозы альфа-облучения приходятся на органы основного депонирования радионуклида (легкие, печень, скелет), что увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований [6, 7]. Известна способность ионизирующего излучения вызывать повреждения хромосомного аппарата клеток, что может приводить к нарушению

¹ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск.
E-mail: clinic@subi.su

² Центральная медико-санитарная часть №71 ФМБА России.
Озерск

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

² Central Medical Sanitary Department No. 71 of FMBA, Ozyorsk, Russia/

различных регуляторных механизмов, инициации и стимуляции канцерогенеза [8–10].

Для предотвращения или минимизации неблагоприятных эффектов на здоровье в случае поступления в организм плутония и америция используются хелатообразователи — комплексные соли кальция или цинка и диэтилентриаминпентауксусной кислоты, которые захватывают плутоний, вытесняя его из связи с белками плазмы крови и межклеточной жидкости, и способствуют выведению радионуклида [11]. Для этих целей наиболее широкое применение нашел пентацин (кальций тринатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты). Раннее начало хелатотерапии (в течение первых двух часов) после поступления радионуклидов в организм является важнейшим условием ее эффективности, т.к. в первые часы—сутки происходит наиболее интенсивный переход плутония из места первичного отложения в кровь [12].

В настоящей статье рассмотрен случай поступления ^{239}Pu в организм работника в результате инцидента, произошедшего при выполнении ремонтных работ.

При проведении сварочных работ на одной из производственных установок предприятия произошла разгерметизация оборудования (срыв заглушки трубы с выбросом радиоактивных веществ в воздух ремонтной зоны). Выполнявший эти работы слесарь-ремонтник, мужчина в возрасте 45 лет, имевший стаж работы по специальности 24 года, получил ушибленную рану в области второй фаланги второго пальца правой кисти, а также ушиб передней брюшной стенки с повреждением кожных покровов в виде ссадины, внутрикожной и подкожной гематомы. Работник использовал штатные средства индивидуальной защиты, однако с правой руки была сорвана перчатка, в результате чего произошло загрязнение кожных покровов, включая раневые поверхности, альфа-активными радионуклидами. Нарушения целостности пневмомаски и комбинезона при осмотре не было обнаружено.

Плотность загрязнения места повреждения кожи второго пальца правой кисти альфа-излучающими радионуклидами составила до $2900 \text{ частиц/см}^2 \times \text{мин}$, места повреждения на передней брюшной стенке до $2500 \text{ частиц/см}^2 \times \text{мин}$, других участков кожи — от 20 до $160 \text{ частиц/см}^2 \times \text{мин}$. На предприятии была выполнена дезактивация кожных покровов, затем фельдшером здравпункта оказана работнику первая медицинская помощь и введено внутривенно 15 мл 5 %-го раствора пентацина.

Спустя 1 ч 40 мин с момента получения травмы работник был доставлен в приемное отделение Центра профессиональной радиационной патологии Центральной медико-санитарной части № 71 ФМБА России. При осмотре работника в приемном отделении его состояние оценено как удовлетворительное. В лаборатории дозиметрии внутреннего облучения Южно-Уральского института биофизики (ЮУрИБФ) выполнено инструментальное измерение содержания актинидов в местах повреждения кожных покровов работника. Было определено, что содержание ^{239}Pu в

месте повреждения кожи второго пальца правой руки составляет 2000 кБк, а в месте повреждения кожи живота — 40 кБк. На основании этих данных оценена ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения, формируемая за 50 лет (ОЭД_{50}), исходя из предположения о переходе всего зарегистрированного количества ^{239}Pu из места первоначальной локализации в жидкости организма с последующим накоплением в основных органах депонирования. Оценки ОЭД_{50} составили: от поступления радионуклида через поврежденную кожу пальца — 54 Зв и от поступления через поврежденную кожу живота — 1 Зв.

Принимая во внимание высокие уровни содержания ^{239}Pu в местах повреждения кожных покровов и дозовую нагрузку, потенциально формируемую за счет их последующего перераспределения в тканях и органах, было выполнено иссечение мягких тканей второго пальца правой кисти на расстоянии 5 мм от краев раны, загрязненной радионуклидами. Однако это не привело к существенному снижению активности в области раны. Решение о повторной радикальной операции было отложено до получения результатов определения суточной экскреции ^{239}Pu с мочой и уточнения прогноза в отношении ОЭД_{50} , т.к. для устранения радиоактивного загрязнения хирургическим путем требовалось обширное иссечение тканей пальца, что привело бы к нарушению его функции в дальнейшем, либо ампутация.

На следующий день после инцидента по решению консилиума врачей и с согласия работника проведена повторная операция, включавшая широкое иссечение мягких тканей основной фаланги второго пальца правой кисти, а также широкое иссечение ссадины передней брюшной стенки. Контрольные измерения показали, что щадящее хирургическое вмешательство не позволило устранить радиоактивное загрязнение, в связи с чем была выполнена ампутация второго пальца правой кисти на уровне пястно-фалангового сустава. Зарегистрированное в иссеченных и ампутированных тканях содержание радионуклида подтвердило первоначальные оценки содержания ^{239}Pu и прогноз в отношении ОЭД_{50} , а также показало высокую эффективность радикального вмешательства, которое предотвратило возможный переход радионуклида в органы основного депонирования.

Через 5 дней после инцидента на основании определения содержания ^{239}Pu в суточных порциях мочи, собранных за первые и вторые сутки после инцидента, было определено, что медицинские мероприятия (хирургическая дезактивация и ампутация) позволили многократно снизить прогнозируемую величину ОЭД_{50} , обусловленную поступлением радионуклидов через поврежденные кожные покровы. Первичная оценка ОЭД_{50} была выполнена с допущением, что вся зарегистрированная в суточных количествах мочи активность была обусловлена переходом радионуклида из мест первоначального отложения в жидкости организма. При указанном допущении и учете действия пен-

тацина, стимулирующего экскрецию ^{239}Pu , первичная оценка ОЭД_{50} составила 44 мЗв.

С момента поступления работника в ЦМСЧ № 71 ФМБА России ему проводился длительный курс хелатотерапии, который включал внутривенные инъекции 5 %-го раствора пентацина в количестве 5 мл 2 раза в сутки в первые 7 дней, затем 1 раз в сутки на протяжении 35 дней, а в период от 1,5 до 4 мес после инцидента введение препарата осуществлялось 2 раза в неделю. В ранние сроки после травмы выполнялась обработка участков кожи, загрязненных альфа-активными радионуклидами, и наложение повязок с 5 %-ым раствором пентацина на раневые поверхности, а также ингаляции препарата 1 раз в сутки на протяжении 16 дней, поскольку по результатам дозиметрического обследования путем анализа скорости экскреции ^{239}Pu с мочой и калом было установлено, что имело место также поступление ^{239}Pu и через органы дыхания. На рис. 1 представлены оценки ОЭД_{50} , полученные в различные сроки после инцидента, лечебные мероприятия и динамика хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови работника.

В лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ЮУриБФ в течение первого месяца после инцидента было выполнено измерение содержания изотопов ^{239}Pu и ^{241}Am радиометрическим и спектрометрическим методами в 29 суточных порциях мочи и 9 суточных порциях кала, собранных у работника на фоне хелатотерапии. Результаты этих измерений в динамике свидетельствовали о том, что альфа-активные радионуклиды поступили в организм тремя путями: через поврежденные кожные покровы, органы дыхания и пищеварения. Основным дозообразующим радионуклидом явился ^{239}Pu , на долю которого пришлось 97 % активности. ОЭД_{50} была уточнена через 30 дней после инцидента с учетом всех путей поступления радионуклидов и действия пентацина и составила 110 мЗв.

Лечение и обследование работника в условиях стационара ЦМСЧ № 71 ФМБА России осуществлялось на протяжении 61 дня с момента получения травмы, затем курс хелатотерапии был продолжен амбулаторно.

В период обследования работника в ЦМСЧ № 71 ФМБА России был выполнен цитогенетический анализ частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови в различные сроки (4 сут, 7 сут, 1 мес) после поступления радионуклидов в организм. Цитогенетическое исследование проводилось рутинным методом. Лимфоциты периферической крови культивировали 48 ч согласно утвержденному протоколу [13], хромосомные препараты окрашивали по Романовскому–Гимза и анализировали в проходящем свете с помощью лабораторного микроскопа Axiostar plus (Carl Zeiss, Германия). Анализ хромосомных aberrаций проводился в метафазных разбросах, соответствующих следующим критериям: хороший разброс и четкая окраска всех хромосом, общее число хромосом в клетке при визуальном исследовании 46, отсутствие случайных хромосом в поле зрения, допускалось только поперечное наложение длинных плеч хромосом. Хромосомы идентифицированы по группам в соответствии с Денверской системой [14]. Для каждого срока после инцидента было проанализировано по 100 метафазных разбросов. Регистрировали все типы aberrаций: хромосомные (стабильные и нестабильные) и хроматидные. Частоту aberrаций оценивали на 100 метафазных клеток.

В результате цитогенетического исследования на четвертые сутки после поступления альфа-активных радионуклидов в организм работника было обнаружено повышение частоты хромосомных aberrаций как стабильных (5 на 100 клеток), так и нестабильных (5 на 100 клеток), а также выявлены хроматидные aberrации (2 на 100 клеток). Среди хромосомных aberrаций

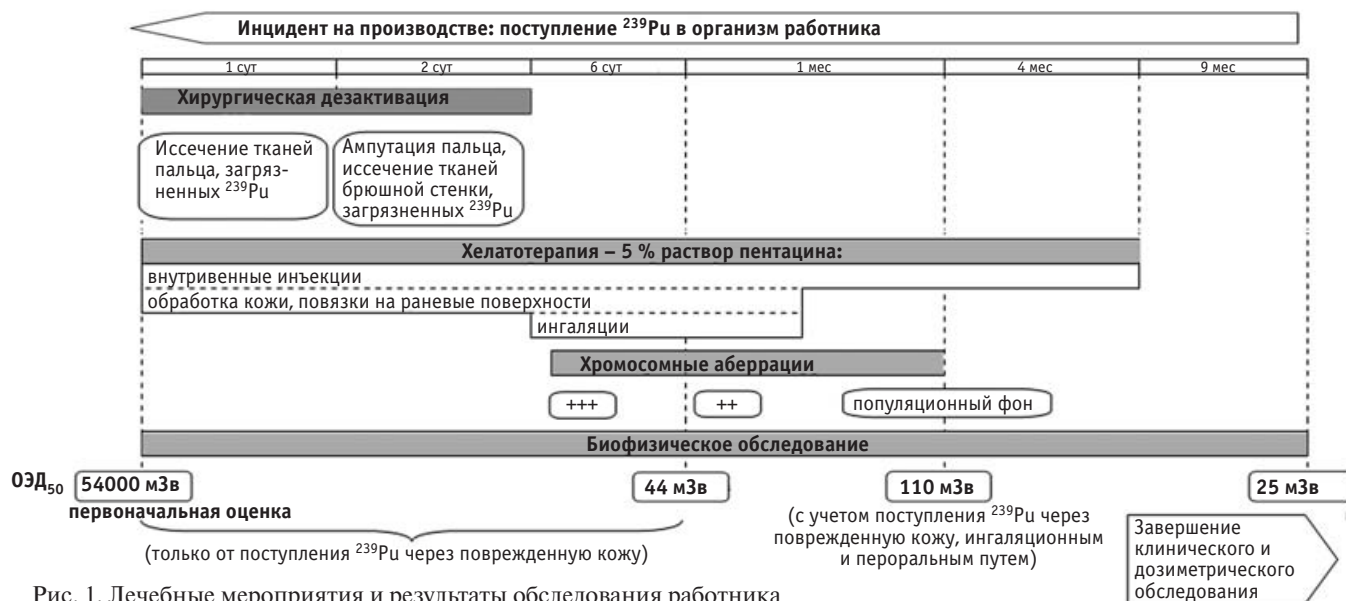


Рис. 1. Лечебные мероприятия и результаты обследования работника

ций выявлены концевые делеции, перичентрические инверсии, дицентрики и фрагменты.

На седьмые сутки частота стабильных хромосомных aberrаций снизилась до 3 на 100 клеток, а нестабильных — до 4 на 100 клеток, частота хроматидных aberrаций оставалась прежней — 2 на 100 клеток. Различия в частоте хромосомных aberrаций в разные сроки не являлись статистически значимыми. Через месяц после инцидента на фоне проводимого лечения частота хромосомных aberrаций приблизилась к популяционному фону: стабильные и хроматидные aberrации не были выявлены, частота нестабильных aberrаций составила 1 на 100 проанализированных клеток.

Дозиметрическое обследование было завершено через 9 мес после инцидента. На этот момент содержание актинов в местах повреждений кожных покровов, полученных в результате инцидента, не превышало минимальной детектируемой активности применяемых методов измерения. Заключительная оценка ОЭД₅₀ внутреннего облучения, выполненная на основании данных о естественной экскреции актинов, составила 25±11 мЗв.

Углубленное клиническое обследование, выполненное в ЦМСЧ № 71 ФМБА России, не выявило существенных отклонений со стороны различных органов и систем организма, однако в связи с полученной на производстве травмой работнику было определено 20 % утраты профессиональной трудоспособности. Врачебной комиссией ЦМСЧ № 71 ФМБА России по экспертизе профпригодности на основании Приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н было сделано заключение о возможности продолжения работы в контакте с источниками ионизирующих излучений при условии соблюдения пределов доз облучения, установленных НРБ-99/2009 [15, 16].

Таким образом, своевременно оказанная специализированная медицинская помощь, включая хирургическую дезактивацию и курс хелатотерапии, позволила избежать значимого перехода ²³⁹Pu из мест первичного отложения в организм работника и многократно снизить дозу внутреннего альфа-облучения, в результате был минимизирован риск радиогенных эффектов на здоровье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плутоний. Радиационная безопасность. Ред. Л.А. Ильин. — М: ИздАТ. 2005. 416 с.
2. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. // Annals of the ICRP. — Oxford: Pergamon Press. 1994. Vol. 24. № 1–3. 482 pp.
3. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Limits on intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30. Part 1. // Annals of the ICRP. — Oxford: Pergamon Press. 1979. Vol. 2. № 3/4. 84 pp.
4. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: ingestion dose coefficients. ICRP Publication 67. Part 2. // Annals of the ICRP. — Oxford: Pergamon Press. 1993. Vol. 23. № 3/4. 450 pp.
5. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Development of a biokinetic model for radionuclide-contaminated wounds and procedures for their assessment. dosimetry and treatment. NCRP Report № 156. — Bethesda. Maryland: NCRP. 2007. 411 pp.
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Summary of Radiation Effects. — New York. 2010.
7. Sokolnikov M.E., Gilbert E.S., Preston D.L. et al. Lung. liver and bone cancer mortality in Mayak workers // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123. № 4. P. 905–911.
8. International Atomic Energy Agency (IAEA). Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. — Vienna: IAEA. 2011. 247 pp.
9. Сотник Н.В., Азизова Т.В., Осовец С.В. Структурные повреждения генома у работников плутониевого производства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 1–5.
10. Johansson M., Jin Y., Mandahl N. et al. Cytogenetic analysis of short-term cultured squamous cell carcinomas of the lung // Cancer Genetics and Cytogenetics. 1995. № 81. P. 46–55.
11. Durbin P.W., Kullgren B., Xu J., Raymond K.N. Development of decorporation agents for the actinides // Radiat. Protect. Dosim. 1998. Vol. 79. P. 433–443.
12. Lloyd R.D., Boseman J.J., Taylor G.N. et al. Decorporation from beagles of a mixture of monomeric and particulate plutonium using Ca-DTPA and Zn-DTPA: dependence upon frequency of administration // Health Phys. 1978. Vol. 35. P. 217–227.
13. Sotnik N.V., Osovetz S.V., Scherthan H. et al. mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation // Rad. Environ. Biophys., 2014. Vol. 53. № 2. P. 347–354.
14. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes // Lancet. 1960. № 7133. P. 1063–1065.
15. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 15.05.2013) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Минюст РФ. 2011. № 22111.
16. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.2523-09. Поступила: 12.10.2015
Принята к публикации: 12.02.2016

В статье Н.А. Метляевой, О.В. Щербатых «Особенности социальной адаптации участников, пострадавших в результате аварии на атомных подводных лодках К-19 и К-27, по данным психофизиологического обследования», опубликованной в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» № 1 за 2016 г., на С. 31 допущена опечатка: инициалы Ф.М.С. следует читать как Ф.А.М.

К 60-ЛЕТИЮ Н.А. КОСТЕНИКОВА



3 февраля 2016 г. исполнилось 60 лет со дня рождения ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией доклинических испытаний радиофармпрепаратов Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) Минздрава России, доктора медицинских наук Костеникова Николая Анатольевича.

Н.А. Костеников является известным ученым в области радиологии, одним из пионеров позитронной эмиссионной томографии в нашей стране.

Николай Анатольевич в 1980 г. окончил Ленинградский педиатрический медицинский институт. Работал врачом-педиатром в г. Котласе Архангельской области. С 1985 г. Николай Анатольевич является сотрудником РНЦРХТ МЗ РФ.

С 1990 по 1994 гг. Николай Анатольевич работал научным сотрудником лаборатории позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) Института мозга человека РАН. В 2004 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Позитронная эмиссионная томография в комплексной лучевой диагностике опухолей головного мозга».

В течение 20 лет (1995 по 2015 гг.) Николай Анатольевич — бессменный заведующий отделением ПЭТ в РНЦРХТ МЗ РФ.

ПЭТ-отделение РНЦРХТ с момента своего создания является учебным центром для специалистов в области лучевой диагностики, а также учебной базой для врачей-радиологов всех вновь создаваемых отделений ПЭТ в России и в странах СНГ.

С 1997 по 2015 гг. в РНЦРХТ при участии Николая Анатольевича были разработаны, прошли испытания

и в настоящее время применяются 12 радиофармацевтических препаратов (РФП) для ПЭТ, среди которых первый отечественный РФП (^{11}C -бутират натрия), первый отечественный генераторный РФП (^{82}Rb -хлорид, генератор- $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$), группа РФП на основе генераторного радионуклида галлия-68 (^{68}Ga -ДОТАТАТЕ, генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$). Подготовлен к испытаниям и ряд других РФП.

Н.А. Костеников — автор 270 печатных работ, среди которых 5 монографий. С его участием изданы такие известные монографии, как «Позитронная эмиссионная томография (руководство для врачей)» (2008), «Национальное руководство по радионуклидной диагностике» (2010), монография «Positron Emission Tomography» (2013).

С 2007 по 2015 гг. Костеников Н.А. являлся председателем межрегионального отделения Общества ядерной медицины (ОЯМ) Санкт-Петербурга и Северо-Запада РФ, членом правления ОЯМ России, членом правления Общества молекулярной визуализации (ОМВ).

Николай Анатольевич является ветераном труда, отличником здравоохранения.

Администрация ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ и коллектив кафедры радиологии и хирургических технологий поздравляет Николая Анатольевича с замечательным юбилеем, желает ему хорошего здоровья, и многих лет успешной научной деятельности.

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий «РНЦРХТ» МЗ РФ
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е. и соавт.
Токсикология и медицинская защита: Учебник. Под ред. А.Н. Гребенюка. —
СПб.: Фолиант. 2016. 672 с.

Grebenyuk A.N., Aksenov N.V., Antushevich A.E. et al.
Toxicology and Health Protection: Textbook. Ed. A.N. Grebenyuk. —
SPb.: Foliant, 2016. 672 pp.

Учебник подготовлен в соответствии с учебной программой по токсикологии, радиобиологии и медицинской защите для студентов и курсантов медицинских вузов (факультетов). В нем изложены цели, задачи, структура, основные понятия и термины токсикологии и радиобиологии, общие закономерности взаимодействия организма человека с химическими веществами и ионизирующими излучениями, основные формы токсических процессов и радиационных поражений. Приведена классификация отравляющих и высокотоксичных веществ, которые могут стать причиной поражения людей при экстремальных воздействиях, описан механизм их действия, патогенез и клинические проявления интоксикации, принципы диагностики и лечения острых отравлений. Дана характеристика источников ионизирующих излучений, представляющих опасность для здоровья человека, изложены основы биологического действия радиации, патогенез и клинические проявления радиационных поражений, развивающихся при внешнем, внутреннем, сочетанном и комбинированном воздействии. Подробно описаны современные подходы к реализации мероприятий медицинской защиты от действия поражающих факторов радиационной и химической природы. Учебный материал изложен в 28 главах, каждая из которых завершается вопросами для контроля полученных знаний. Для облегчения восприятия приведенного материала учебник иллюстрирован 103 таблицами и 103 рисунками. Завершает учебник список основной и дополнительной литературы, включающий современные учебные пособия и руководства по токсикологии, радиобиологии и медицинской защите.

Учебник предназначен для курсантов военно-медицинских учебных заведений и студентов, обучающихся по специальностям высшего профессионального образования группы «Здравоохранение» с освоением программы военной подготовки. Кроме того, учебник может быть использован для подготовки студентов медицинских и фармацевтических вузов по учебной дисциплине «Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф (медицина чрезвычайных ситуаций)», а также в ходе послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей различных специальностей.



Рецензентами учебника выступили начальник медицинского факультета Института ФСБ России (Нижний Новгород) доктор медицинских наук, профессор В.И. Андрихин; начальник учебного военного центра при Ростовском государственном медицинском университете доктор медицинских наук, профессор Д.Н. Елисеев; заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова доктор медицинских наук, профессор В.В. Шилов. Издание рекомендовано федеральным государственным автономным учреждением «Федеральный институт развития образования» (ФГАУ «ФИРО») Министерства образования и науки РФ в качестве учебника для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Медико-профилактическое дело», «Фармация», а также военно-учетным специальностям «Лечебное дело в наземных войсках», «Медико-профилактическое дело», «Фармация».