

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

---

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

---

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

---

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

---

2016

Том 61

№ 5

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

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,  
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований  
Журнал вошел в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI),  
размещенный на платформе Web of Science

Москва

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года  
(до 30 декабря 1990 года выходил под названием «Медицинская радиология»)  
Периодичность издания: шесть выпусков в год  
ISSN : 1024-6177

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

**Главный редактор В.В. УЙБА**

## Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов, Р.М. Алексахин, Р.В. Арутюнян, А.В. Бойко, А.П. Бирюков, А.Ю. Бушманов,  
А.А. Вайнсон (выпускающий редактор), И.А. Гусев, В.Ф. Демин, С.И. Иванов, И.П. Коренков,  
А.Н. Котеров, М. Марков (США), В.Б. Назаров (заместитель главного редактора),  
Б.Я. Наркевич (научный редактор), К.Н. Нурлыбаев, В.В. Романов, А.С. Самойлов (заместитель главного редактора), М.К. Сневе (Норвегия), С.И. Ткачев, И.Е. Тюрин, П. Урингтон (США),  
Б.Н. Фаунтес (США), Н.К. Шандала, А.В. Шафиркин, С.М. Шинкарев

## Редакционный совет:

С.С. Алексанин, М.И. Балонов, А.Х. Гонзалес (Аргентина), В.К. Иванов, Л.А. Ильин,  
П.К. Казымбет (Казахстан), Н.М. Оганесян (Армения), М. Пинак (МАГАТЭ), А.В. Рожко (Белоруссия),  
Г.М. Румянцева, В.А. Саенко

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

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru  
Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>  
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814  
Подписано в печать 24.10.2016. Формат 60 × 88/8  
Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №  
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
123098, Москва, ул. Живописная, 46

---

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956  
(Up to 30 December 1990 was published under the title «Medical Radiology»)  
Frequency of publication: six issues per year  
ISSN : 1024-6177

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

**Editor in chief Vladimir Uyba**

## Editorial Board:

G. M. Avetisov, R. M. Aleksakhin, R. V. Arutyunyan, A. V. Boiko, A. P. Biryukov, A. Y. Bushmanov,  
A. A. Wainson (Production Editor), I. A. Gusev, V. F. Demin, S. I. Ivanov, I. P. Korenkov,  
A. N. Koterov, M. Markov (USA), V. B. Nazarov (Deputy Chief Editor), B. J. Narkevich (Scientific Editor),  
K. N. Nurlybaev, V. V. Romanov, A.S. Samoylov (Deputy Chief Editor), M. K. Sneve (Norway), S. I. Tkachev,  
I. E. Tyurin, P. Wrington (USA), B. N. Fountas (USA), N. K. Shandala, A. V. Shafirkin, S. M. Shinkarev

## Editorial council:

S. S. Aleksanin, M. I. Balonov, A. H. Gonzalez (Argentina), V. K. Ivanov, L. A. Ilyin,  
P. K. Kazymbet (Kazakhstan), N. M. Oganessian (Armenia), M. Pinak (IAEA), A. V. Rozhko (Belarus),  
G. M. Rumyantseva, V. A. Saenko

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova  
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko

## Address of Editorial Board:

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

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru  
The journal website: <http://www.medradiol.ru>  
The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814  
Signed to print 24.10.2016. Format 60 × 88/8  
Offset printing. 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #  
Printed by SRC-FMBC  
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 5 – 2016

|                                                 |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| РАДИАЦИОННАЯ<br>МЕДИЦИНА                        | 5  | Биоэлектрическая активность мозга у работников Нововоронежской и Белоярской АЭС при разных уровнях психофизиологической адаптации к условиям их трудовой деятельности<br><i>Н.А. Исаева, Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева, С.Н. Лукьянова, Е.А. Денисова</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ                   | 13 | Риск заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению<br><i>Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева, Р. Хейлок, М.В. Банникова, М.Б. Мосеева</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                 | 27 | <i>RET/PTC Gene Rearrangements Frequency in Papillary Thyroid Carcinoma Worldwide Depending on Time after Chernobyl Nuclear Power Plant Accident (Pooled-Analysis). Possible Contribution of Factors of Diagnosis, 'Aggressive Surgery', Radiation, and Age</i><br><i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, A.S. Samoilov</i><br>Частота генных перестроек <i>RET/PTC</i> в папиллярных карциномах щитовидной железы в странах мира в зависимости от времени после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (pooled-анализ). Возможный вклад факторов диагностики, «агрессивной хирургии», облучения и возраста<br><i>А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов</i> |
| ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА                             | 42 | Ультразвуковой метод диагностики перинатальной травмы шеи и ее последствий у детей как альтернатива рентгеновскому исследованию<br><i>Н.С. Воротынцева, Л.Г. Никульшина-Жикина</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                 | 48 | Перфузионная сцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-технетрилом и магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием в диагностике сарком мягких тканей<br><i>А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, М.О. Гончаров</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                 | 54 | ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции<br><i>А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, Г.Н. Мачак, Н.В. Кочергина, Я.А. Щипахина, А.С. Крылов, А.С. Неред</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| РАДИАЦИОННАЯ<br>ФИЗИКА, ТЕХНИКА И<br>ДОЗИМЕТРИЯ | 59 | Математическое моделирование фотон- и протон-захватной терапии с использованием препаратов золота<br><i>С.Е. Ульяненко, А.Н. Соловьев, В.М. Литяев, В.В. Фёдоров, С.Н. Корякин</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| РЕЦЕНЗИЯ                                        | 65 | Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Том 1. Под ред. Г.Г. Онищенко и А.Ю. Поповой. — Спб., 2016<br><i>Л.А. Ильин</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                 | 67 | Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечения ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. — М.: Комментарий, 2015. 304 с.<br><i>И.Б. Ушаков</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ХРОНИКА                                         | 69 | Итоги 63-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 27 июня — 1 июля 2016 г.)<br><i>В.В. Уйба, А.В. Аклеев, Т.В. Азизова, С.А. Гераськин, В.К. Иванов, А.Н. Котеров, А.И. Крышев, С.Г. Михеенко, С.А. Романов, С.М. Шинкарев</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| В ПОМОЩЬ<br>ПРАКТИЧЕСКОМУ<br>ВРАЧУ              | 80 | Возможности нейростимуляции при постлучевом поражении плечевого сплетения<br><i>Е.В. Дорохов, Э.Д. Исагулян, П.А. Исаев, Д.Ю. Семин, В.В. Польшкин</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## CONTENTS № 5 – 2016

|                                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RADIATION MEDICINE                                | 5  | <b>Bioelectric Activity of the Brain of Employees of the Novovoronezh and Beloyarsk NPPs at Different Levels of Psychophysiological Adaptation to the Conditions of Their Work</b><br><i>N.A. Isaeva, F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva, S.N. Lukyanova, E.A. Denisova</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| RADIATION<br>EPIDEMIOLOGY                         | 13 | <b>Risk of Incidence and Mortality from Ischemic Heart Disease in the Cohort of Workers with Chronic Occupational Exposure</b><br><i>T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva, R. Haylock, M.V. Bannikova, M.B. Moseeva</i><br><br><b>RET/PTC Gene Rearrangements Frequency in Papillary Thyroid Carcinoma Worldwide Depending on Time after Chernobyl Nuclear Power Plant Accident (Pooled-Analysis). Possible Contribution of Factors of Diagnosis, ‘Aggressive Surgery’, Radiation and Age</b><br><i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, A.P. Biryukov, A.S. Samoilov</i>                                                                                                                    |
| DIAGNOSTIC<br>RADIOLOGY                           | 42 | <b>The Ultrasonic Diagnostic Method of Perinatal Neck Injury and Its Consequences as the Alternative to the Radiological Examination</b><br><i>N.S. Vorotuntceva, L.G. Nikulshina-Zhikina</i><br><br><b><sup>99m</sup>Tc-MIBI Perfusion Scintigraphy and Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas</b><br><i>A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Ya.A. Shchipakhina, M.O. Goncharov</i><br><br><b>SPECT/CT in Treatment Monitoring of Bone Metastases of Osteosarcoma with Ultrasound Thermal Ablation Method</b><br><i>A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryayev, G.N. Machak, N.V. Kochergina, Ya.A. Shchipakhina, A.S. Krylov, A.S. Nered</i> |
| RADIATION PHYSICS,<br>TECHNOLOGY AND<br>DOSIMETRY |    | <b>Monte-Carlo Simulation of Photon and Proton Capture Therapy with Gold Compounds</b><br><i>S.E. Ulianenko, A.N. Soloviev, V.M. Lityaev, V.V. Fedorov, S.N. Koryakin</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| REVIEW                                            | 65 | <b>Radiation Hygiene Aspects of Eliminating the Consequences of the Chernobyl disaster. Vol. 1. Ed. by G.G. Onishchenko, A.Yu. Popova. – St.-Petersburg. 2016</b><br><i>L.A. Ilyin</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                   | 67 | <b>Practical Guidance on the Use of Medical Devices of Radiation Protection in Emergency Situations and Ensure Their Emergency Health Units and Regional Emergency Centers. – Moscow: Kommentary. 2015</b><br><i>I.B. Ushakov</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CHRONICLE                                         | 69 | <b>Results of the 63<sup>rd</sup> Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, 27 June – 1 July, 2016)</b><br><i>V.V. Uyba, A.V. Akleyev, T.V. Azizova, S.A. Geras'kin, V.K. Ivanov, A.N. Koterov, A.I. Kryshev, S.G. Mikheyenko, S.A. Romanov, S.M. Shinkarev</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| MEDICAL PRACTICE<br>ISSUE                         |    | <b>Possibilities of Spinal Cord Stimulation for Radiation-Induced Brachial Plexopathy</b><br><i>E.V. Dorokhov, E.D. Isaguliyani, P.A. Isaev, D.Yu. Siomin, V.V. Polkin</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Н.А. Исаева, Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева, С.Н. Лукьянова,  
Е.А. Денисова**

**БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА У РАБОТНИКОВ  
НОВОВОРОНЕЖСКОЙ И БЕЛОЯРСКОЙ АЭС ПРИ РАЗНЫХ  
УРОВНЯХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ  
ИХ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

**N.A. Isaeva, F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva, S.N. Lukyanova, E.A. Denisova**

**Bioelectric Activity of the Brain of Employees of the Novovoronezh and  
Beloyarsk NPPs at Different Levels of Psychophysiological Adaptation  
to the Conditions of Their Work**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Анализ ЭЭГ-показателей при разных уровнях психофизиологической адаптации (ПФА) как ее интегральной характеристики, так составляющих её состояний: психического (ПС), психофизиологического (ПФС) и физиологического (ФС).

**Материал и методы:** Обследованы 88 работников АЭС России ( $43,1 \pm 9,4$  лет, 75 мужчин). Психофизиологическое обследование проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса «АПК ПФС-Контроль». Использовались методики: «Методика многостороннего исследования личности», «16-факторный личностный опросник», «Прогрессивные матрицы Равена», «Уровень субъективного контроля», «Простая зрительно-моторная реакция», «Сложная зрительно-моторная реакция», «Реакция на движущийся предмет», «Вариабельность сердечного ритма». Параллельно проводили визуальный анализ ЭЭГ по методу Е.А. Жирмунской. Оценивали наличие аномальных признаков: ЭЭГ IV-го типа, неустойчивость паттерна в течение фоновой записи, высокий индекс низкочастотной  $\beta$ -активности, всплески билатерально-синхронных волн. Сравнительную статистическую оценку различных групп проводили, используя параметрические и непараметрические критерии по программе BIOSTAT.

**Результаты:** При низком уровне ПФА выявлены 4 вышеуказанных аномальных признака. Низкому уровню психического состояния (по сравнению с высоким) соответствовали: ЭЭГ IV-го типа и неустойчивость динамики. Низкий уровень ПФС (по сравнению с высоким) коррелировал с показателями ЭЭГ: IV-й тип, неустойчивость динамики, всплески билатерально-синхронных волн. При низком уровне ФС регистрировались: ЭЭГ IV-го типа, неустойчивость динамики, высокий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности, всплески билатерально-синхронных волн.

**Выводы:** 1) ПФА, определяемая по психофизиологическим тестам, находит отражение в показателях биоэлектрической активности головного мозга. 2) При низком уровне ПФА характер аномальных ЭЭГ признаков позволяет предполагать наличие функциональных отклонений на разных уровнях ЦНС. 3) Наибольшие нейрофизиологические нарушения выявлены у лиц с низким уровнем физиологического состояния.

**Ключевые слова:** работники АЭС, ЭЭГ, психофизиологическая адаптация

## ABSTRACT

**Purpose:** The analysis of EEG-indicators at different levels of psychophysiological adaptation (PFA) as its integrated characteristic, as its states: mental (PS), psychophysiological (PFS) and physiological (FS).

**Material and methods:** 88 employees of nuclear power plants of Russia are examined ( $43.1 \pm 9.4$  years, 75 men). Psychophysiological examination was conducted by means of hardware and software complex "Agrarian and Industrial PFS-Control". Techniques were used: "Technique of multilateral research of the personality", "16-factorial personal questionnaire", "The Raven's Progressive Matrices", "Level of subjective control", "Simple visual and motor reaction", "Difficult visual and motor reaction", "Reaction to a moving subject", "Variability of a warm rhythm". Carried in parallel out the visual analysis of EEG by the method E.A. Zhirmunskaya. Existence of abnormal signs were estimated: EEG of the IV type, instability of a pattern during background record, a high index of low-frequency  $\beta$ -activity, flashes of bilateral and synchronous waves. The comparative statistical assessment of various groups was carried out, using parametrical and nonparametric criteria according to the BIOSTAT program.

**Results:** At the PFA low level 4 above-stated abnormal signs are revealed in comparison with high corresponded to the low level of mental state: EEG of the IV type and instability of dynamics. The PFS low level (in comparison with high) correlated with EEG indicators: IV type, instability of dynamics, flashes of bilateral and synchronous waves. At the FS low level were registered: EEG of the IV type, instability of dynamics, a high index  $\beta$ 1-activity, flashes of bilateral and synchronous waves.

**Conclusions:** 1) PFA determined by psychophysiological tests is reflected in indicators of bioelectric activity of the brain. 2) At the PFA low level character of abnormal EEG signs allows to assume existence of functional deviations at the CNS different levels. 3) The greatest neurophysiological violations are revealed in persons with the low level of physiological state.

**Key words:** employees of the NPP, EEG, psychophysiological adaptation

## Введение

Современные условия жизни и профессиональной деятельности работников атомных станций выдвигают серьезные требования не только к состоянию здоровья, но и к психическим и функциональным возможностям человека. Деятельность работников атомной отрасли связана с обработкой большого количества информации, нервно-эмоциональным напряжением, возможностью возникновения аварийных и стрессовых ситуаций. При этом основная нагрузка приходится на ЦНС, состояние которой является определяющим фактором работоспособности.

Анализ литературы показывает, что нарушение биоэлектрической активности головного мозга достаточно четко коррелирует с низким уровнем психофизиологической адаптации [1–7]. Настоящее исследование уточняет и дополняет эти данные. Представлены результаты анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ) у работников Нововоронежской и Белоярской АЭС не только при низком, но и при среднем и высоком уровнях психофизиологической адаптации.

Интегральная оценка уровня ПФА включает показатели психического, психофизиологического и физиологического состояний, каждое из которых имеет большое значение в формировании функционального состояния организма и может находить отражение в ЭЭГ [8–11]. Соответствующие результаты приведены в настоящей работе. Они могут быть полезны как при выявлении «слабого звена» в механизме нарушения адаптации, так и для оценки эффективности мероприятий, направленных на её улучшение.

## Материал и методы

Проведены обследования 88 работников Нововоронежской и Белоярской АЭС (средний возраст —  $43,1 \pm 9,4$  лет, 75 мужчин). Психофизиологическое обследование выполнено на унифицированном аппаратно-программном комплексе «АПК ПФС-Контроль» [12, 13]. Он разработан специально для скринингового обследования персонала радиационно-опасных предприятий и производств и позволяет получать результаты обследования в реальном масштабе времени. Оценка психофизиологической адаптации осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями «Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России» [14]. Использовались утвержденные методы и методики, позволяющие оценить психические (1), психофизиологические (2) и физиологические показатели функционального состояния человека (3).

1. ПС оценивалось с помощью тестов: «Прогрессивные матрицы Равена» (оценивает уровень интеллекта); «Методика многостороннего исследования личности», ММИЛ (различные аспекты личности и актуальное психическое состояние); «16-факторный личностный опросник», 16-ФЛО (особенности личности к воздействию экстремальных факторов); «Уровень субъективного контроля», УСК (тип поведения). Принятие решения об уровне психического состояния по данным каждого из тестов принимается с использованием таблицы нормативов на показатели теста. Решение о высоком уровне психической составляющей принималось при попадании значений показателей в диапазон ( $M \pm SD$ ), среднем — при попадании в диапазон между ( $M \pm SD$ ) и ( $M \pm 2SD$ ), низком — при превышении значений недопустимых величин прогностически значимых показателей.

2. ПФС — для оценки функционального состояния ЦНС и психофизиологического состояния работника в целом оценивалось с помощью тестов: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР), реакция на движущийся предмет (РДО). Решение о высоком уровне психофизиологического состояния принимается при значениях скоростных и точностных характеристик сенсомоторных реакций, выходящих в лучшую сторону из нормативного диапазона, среднем — при попадании в нормативный диапазон, низком — при превышении значений недопустимых величин прогностически значимых показателей.

3. ФС оценивалось с помощью анализа variability сердечного ритма (ВСР), антропометрических (возраст, рост, вес) и гемодинамических показателей (уровень АД, ЧСС). При анализе ВСР использовали индекс напряжения регуляторных систем организма по Баевскому [15].

Оценка ПФС и ФС проводилась путём вычисления вероятности (с использованием линейных дискриминантных функций) «сходства» с эталонными группами (классами типологических состояний). Высокий уровень ПФС либо ФС определялся при значениях показателей, выходящих в лучшую сторону из нормативного диапазона, средний — при попадании в нормативный диапазон, низкий — при превышении значений недопустимых величин прогностически значимых показателей.

При расчёте интегрального показателя ПФА осуществлялась предварительная оценка по правилам булевой алгебры по результатам оценки уровня ПС (УПС), ПФС (УПФС) и физиологического (УФС). Затем производилась окончательная оценка путём вычисления (с использованием линейных дискриминантных функций) вероятности идентификации у обследованного высокого, среднего или низкого уровня ПФА. Решение принималось по максимальной из полученных вероятностей.

Таблица 1

**Уровни психофизиологической адаптации (ПФА), психического, психофизиологического и физиологического состояний (ПС, ПФС, ФС) у обследованных**

| Уровни  | Обследованные работники (n = 88) |      |                      |      |                      |      |                      |      |
|---------|----------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|
|         | ПФА                              |      | ПС                   |      | ПФС                  |      | ФС                   |      |
|         | Кол-во обследованных             | %    | Кол-во обследованных | %    | Кол-во обследованных | %    | Кол-во обследованных | %    |
| Высокий | 7                                | 7,9  | 9                    | 10,2 | 9                    | 10,2 | 39                   | 44,3 |
| Средний | 30                               | 34,1 | 73                   | 83   | 54                   | 61,4 | 18                   | 20,5 |
| Низкий  | 51                               | 58   | 6                    | 6,8  | 25                   | 28,4 | 31                   | 35,2 |

Уровень психофизиологической адаптации оценивался как высокий при:

УПС = высокий и УПФС = высокий и УФС = высокий  
 УПС = высокий и УПФС = средний и УФС = высокий  
 УПС = средний и УПФС = высокий и УФС = высокий

Уровень психофизиологической адаптации оценивался как средний при:

УПС = высокий и УПФС = средний и УФС = средний  
 УПС = средний и УПФС = высокий и УФС = средний  
 УПС = средний и УПФС = средний и УФС = высокий

Во всех других случаях уровень психофизиологической адаптации оценивался как низкий.

ЭЭГ-исследования проводили на анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» («МЕДИКОМ МТД», Таганрог). Отведение биопотенциалов осуществляли традиционным способом по системе 10–20. При обработке данных ЭЭГ применяли визуальный анализ (с использованием классификации Е.А. Жирмунской [16]), дополненный для исключения фактора субъективности математическими методами — спектральным анализом с топоселективным картированием, позволяющим пространственно и количественно охарактеризовать текущее функциональное состояние коры головного мозга, а также программой выявления источников локализации активности (brain loc).

Основное внимание было обращено на следующие показатели.

1. «Тип ЭЭГ» — характеризует функциональную активность мозга в целом и свидетельствует о его нормальной работе (тип I), незначительном отклонении от нормы (типы II–III), либо наличии признаков аномальных проявлений (тип IV) [16–19].

2. «Динамика ЭЭГ» отражает устойчивость/неустойчивость паттерна ЭЭГ за короткий промежуток времени (1 мин) и характеризует функциональную активность мозга с точки зрения устойчивости нервных процессов [20].

3. «Характеристика низкочастотной  $\beta$ -активности». Высокий индекс данной активности может свидетельствовать о дисфункции стволовых структур диэнцефального уровня (преимущественно неспецифических ядер таламуса) [15–19, 21, 22].

4. «Вспышки билатерально-синхронной активности» — отражает наличие аномальных изменений, которые также могут быть признаком дисфункции стволовых структур головного мозга [19, 23].

Статистическую оценку производили по программе BIOSTAT, используя параметрические и непараметрические критерии.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных при психофизиологическом обследовании показал, что среди работников АЭС у более чем половины отмечался низкий интегральный уровень ПФА (58 %), средний выявлен в 34,1 %, а высокий уровень определен только у 7,9 % (табл. 1). Следует отметить, что низкое ПС выявлено только у 6,8 % обследованных; большинство обследованных характеризовалось средним уровнем (83 %), высокий отмечался у 10,2 %. ПФС у 61,4 % обследованных было среднего уровня, около трети имели низкий уровень — 28,4 % и 10,2 % имели высокий уровень. ФС у обследованных в 44,3 % было высоким, у трети (35,2 %) — низким, у пятой части (20,5 %) — средним.

Таким образом, у обследованных преобладал низкий уровень ПФА, основной вклад в который вносили низкий уровень физиологического состояния, т.е. состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и низкий уровень психофизиологического

Таблица 2

### ЭЭГ-показатели обследованных

| ЭЭГ – показатели                           | Обследованные, n = 88 |      |
|--------------------------------------------|-----------------------|------|
|                                            | Кол-во                | %    |
| Типы ЭЭГ                                   |                       |      |
| I                                          | 37                    | 42,0 |
| II                                         | 1                     | 1,1  |
| III                                        | 11                    | 12,5 |
| IV                                         | 39                    | 44,4 |
| Динамика ЭЭГ                               |                       |      |
| устойчивая                                 | 36                    | 40,9 |
| неустойчивая                               | 52                    | 59,1 |
| Индекс низкочастотной $\beta$ 1-активности |                       |      |
| нет / низкий индекс $\beta_1 \leq 15 \%$   | 57                    | 64,7 |
| высокий индекс $\beta_1 > 15 \%$           | 31                    | 35,3 |
| Вспышки билатерально-синхронных волн       |                       |      |
| нет                                        | 48                    | 54,5 |
| есть                                       | 40                    | 45,6 |

Таблица 3

Показатели ЭЭГ у обследованных с разным уровнем ПФА

| Уровень ПФА | Кол-во обследованных лиц ( $n = 88$ ) | Показатели ЭЭГ, % |     |      |        |              |              |                                            |                                 |                                      |       |
|-------------|---------------------------------------|-------------------|-----|------|--------|--------------|--------------|--------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------|
|             |                                       | Типы ЭЭГ          |     |      |        | Динамика ЭЭГ |              | Индекс низкочастотной $\beta$ 1-активности |                                 | Вспышки билатерально-синхронных волн |       |
|             |                                       | I                 | II  | III  | IV     | Устойчивая   | Неустойчивая | Нет/ низкий индекс $\beta 1 \leq 15\%$     | Высокий индекс $\beta 1 > 15\%$ | Нет                                  | Есть  |
| высокий     | 7                                     | 100               | 0   | 0    | 0      | 85,7         | 14,3         | 100                                        | 0                               | 100                                  | 0     |
| Средний     | 30                                    | 56,7              | 3,3 | 26,6 | 13,4   | 66,7         | 33,3         | 76,7                                       | 23,3                            | 80                                   | 20    |
| Низкий      | 51                                    | 25,5              | 0   | 5,9  | 64,7*# | 19,6         | 80,4*        | 52,9                                       | 47,1*                           | 33,3                                 | 66,7* |

Примечание: \* — достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно высокого уровня;

# — достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно среднего уровня

состояния (напряжение регуляторных механизмов ЦНС проявляющихся в выраженном преобладании активирующих или тормозных процессов).

По ЭЭГ-показателям (табл. 2) обследованные характеризовались следующим образом. Среди типов ЭЭГ наиболее часто (и приблизительно в равных про-

порциях) отмечались I-й и IV-й типы (42 % и 44,4 %), остальные — в единичных наблюдениях. В качестве примера на рис. 1 приведены наиболее часто встречающиеся ЭЭГ I-го и IV-го типов.

Динамика ЭЭГ чаще была неустойчивой (59,1 %), реже — устойчивой (40,9 %). Индекс низкочастотной

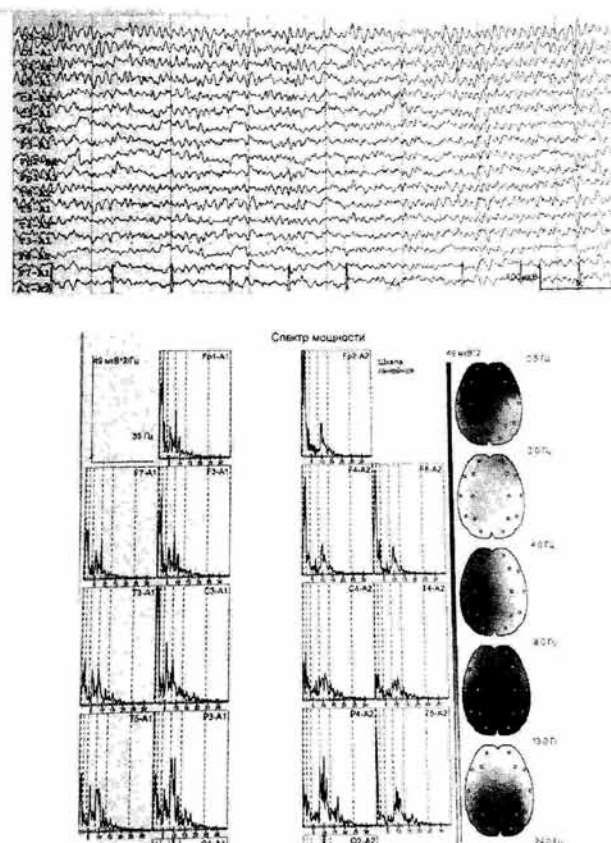
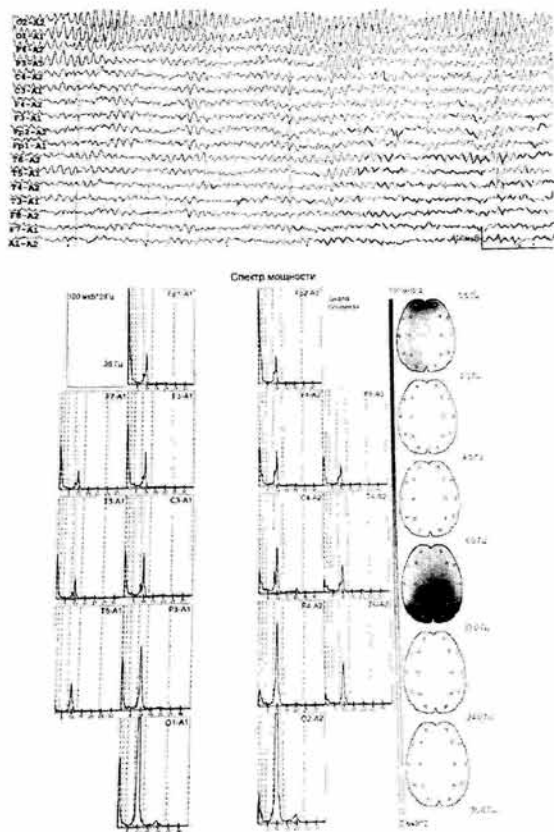


Рис. 1. Примеры паттернов ЭЭГ. Слева — ЭЭГ I-го типа: регистрируется модулированная  $\alpha$ -активность, высокого индекса, с хорошо выраженным пространственным градиентом (преобладает в задних отделах коры — теменно-затылочных отведениях), в передних отделах (лобные и височные отведения) доминирует высокочастотная  $\beta$ -активность, и в небольшом количестве представлены медленные волны  $\delta$ -диапазона; на картограмме четко виден пространственный градиент  $\alpha$ -активности и небольшое количество волн  $\delta$ -диапазона в передних отделах коры. Справа — ЭЭГ IV-го типа: регистрируется дизритмичная кривая,  $\alpha$ -активность представлена со сглаженным градиентом (на картограмме видно преобладание  $\alpha$ -активности в левой гемисфере), медленноволновая активность  $\delta$ -диапазона высокого индекса представлена почти по всем отделам (хорошо видно на картограмме), усилена низкочастотная  $\beta$ -активность (хорошо видно на картограмме)





Рис. 2. Локализация дипольных источников билатерально-синхронных волн: А – в верхних и нижних отделах ствола; Б – в верхних, средних и нижних отделах ствола

$\beta 1$ -активности чаще был низким (64,7 %), реже – высоким (35,3 %). Отсутствие пароксизмальных проявлений (вспышек билатерально-синхронных волн) отмечалось немного чаще (54,5 %), их наличие – реже (45,6 %). Вспышки билатерально-синхронных волн оценивались с применением программы «brain loc», выявившей дипольные источники пароксизмальных проявлений преимущественно в средних и верхних отделах ствола (рис. 2). В целом по группе можно отметить, что ЭЭГ-показатели, свидетельствующие о нормальной функциональной активности ЦНС, и аномальные проявления биоэлектрической активности (БА) головного мозга были представлены, приблизительно, в сопоставимых количествах.

Для оценки показателей БА головного мозга в зависимости от уровня ПФА обследованные разделены на 3 группы: первая – с высоким уровнем ПФА, вторая – со средним, и третья – с низким (табл. 3). При высоком уровне ПФА доминировали ЭЭГ I-го типа (100 %), с устойчивой динамикой (85,7 %), низким индексом низкочастотной  $\beta 1$ -активности (100 %),

с отсутствием вспышек билатерально-синхронных волн (100 %). ЭЭГ IV-го типа не выявлялись.

При среднем уровне ПФА появились признаки аномальных изменений в биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ IV-го типа – 13,4 %, неустойчивость динамики – 33,3 %, высокий индекс низкочастотной  $\beta 1$ -активности – 23,3 %, вспышки билатерально-синхронных волн – 20 %).

Низкий уровень ПФА характеризовался доминированием всех четырех аномальных признаков БА: ЭЭГ IV-го типа – 64,7 %,  $p < 0,05$ ; неустойчивость динамики – 80,4 %,  $p < 0,05$ ; высокий индекс  $\beta 1$ -активности – 47,1 %,  $p < 0,05$ ; вспышки билатерально-синхронных волн – 66,7 %,  $p < 0,05$ .

На следующем этапе работы проведен анализ показателей ЭЭГ у обследованных с различным уровнем психического, психофизиологического и физиологического состояний (табл. 4–6).

Показано (табл. 4), что при высоком уровне ПС в ЭЭГ обследованных преобладали: I-й тип (55,6 %), устойчивая динамика (88,9 %), низкий индекс низ-

Таблица 4

**Показатели ЭЭГ у обследованных с разным уровнем психического состояния (ПС)**

| Уровень ПС | Кол-во обследованных лиц ( $n = 88$ ) | Показатели ЭЭГ, % |     |      |       |              |              |                                             |                                 |                                      |      |
|------------|---------------------------------------|-------------------|-----|------|-------|--------------|--------------|---------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------|
|            |                                       | Типы ЭЭГ          |     |      |       | Динамика ЭЭГ |              | Индекс низкочастотной $\beta 1$ -активности |                                 | Вспышки билатерально-синхронных волн |      |
|            |                                       | I                 | II  | III  | IV    | Устойчивая   | Неустойчивая | Нет/ низкий индекс $\beta 1 \leq 15\%$      | Высокий индекс $\beta 1 > 15\%$ | Нет                                  | Есть |
| Высокий    | 9                                     | 55,6              | 0   | 33,3 | 11,1  | 88,9         | 11,1         | 77,8                                        | 22,2                            | 77,8                                 | 22,2 |
| Средний    | 73                                    | 43,8              | 1,4 | 9,6  | 45,2  | 38,4         | 61,6         | 63,1                                        | 36,9                            | 52,1                                 | 47,9 |
| Низкий     | 6                                     | 0                 | 0   | 16,7 | 83,3* | 0            | 100*         | 66,7                                        | 33,3                            | 50                                   | 50   |

Примечание: \* – достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно высокого уровня

Таблица 5

**Показатели ЭЭГ у обследованных с разным уровнем психофизиологического состояния (ПФС)**

| Уровень ПФС | Кол-во обследованных лиц (88) | Показатели ЭЭГ, % |     |      |      |              |              |                                            |                                   |                                      |      |
|-------------|-------------------------------|-------------------|-----|------|------|--------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------|
|             |                               | Типы ЭЭГ          |     |      |      | Динамика ЭЭГ |              | Индекс низкочастотной $\beta$ 1-активности |                                   | Вспышки билатерально-синхронных волн |      |
|             |                               | I                 | II  | III  | IV   | Устойчивая   | Неустойчивая | Нет/ низкий индекс $\beta$ 1 $\leq 15$ %   | Высокий индекс $\beta$ 1 $> 15$ % | Нет                                  | Есть |
| Высокий     | 9                             | 55,6              | 0   | 11,1 | 33,3 | 88,9         | 11,1         | 77,8                                       | 22,2                              | 77,8                                 | 22,2 |
| Средний     | 54                            | 44,4              | 1,8 | 16,8 | 37   | 38,8         | 61,2         | 66,7                                       | 33,3                              | 66,7                                 | 33,3 |
| Низкий      | 25                            | 32                | 0   | 4    | 64*  | 22           | 88*          | 56                                         | 44                                | 20                                   | 80*  |

Примечание: \* – достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно высокого уровня

Таблица 6

**Показатели ЭЭГ у обследованных с разным уровнем физиологического состояния (ФС)**

| Уровень ПФС | Кол-во обследованных лиц (88) | Показатели ЭЭГ, % |     |      |       |              |              |                                            |                                   |                                      |       |
|-------------|-------------------------------|-------------------|-----|------|-------|--------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-------|
|             |                               | Типы ЭЭГ          |     |      |       | Динамика ЭЭГ |              | Индекс низкочастотной $\beta$ 1-активности |                                   | Вспышки билатерально-синхронных волн |       |
|             |                               | I                 | II  | III  | IV    | Устойчивая   | Неустойчивая | Нет/ низкий индекс $\beta$ 1 $\leq 15$ %   | Высокий индекс $\beta$ 1 $> 15$ % | Нет                                  | Есть  |
| Высокий     | 39                            | 64,1              | 2,6 | 12,8 | 20,5  | 71,8         | 28,2         | 84,6                                       | 15,4                              | 79,5                                 | 20,5  |
| Средний     | 18                            | 44,4              | 0   | 16,7 | 38,9  | 27,8         | 72,2*        | 66,7                                       | 33,3                              | 38,9                                 | 61,1* |
| Низкий      | 31                            | 12,9*             | 0   | 9,7  | 77,4* | 9,7          | 90,3*        | 38,7                                       | 61,3*                             | 32,3                                 | 67,7* |

Примечание: \* – достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно высокого уровня

кочастотной  $\beta$ 1-активности (77,8 %) и отсутствие вспышек билатерально-синхронизированных волн (77,8 %). ЭЭГ IV-го типа регистрировались в единичных наблюдениях (11,1 %).

При средней степени выраженности ПС частота рассматриваемых аномальных ЭЭГ признаков имела тенденцию (статистической достоверности не выявлено) проявляться чаще, чем на высоком уровне.

ПС низкой степени статистически достоверно чаще, чем при высоком уровне, соответствовали в ЭЭГ 2 аномальных признака – IV-й тип (83,3 %,  $p < 0,05$ ), и неустойчивая динамика (100 %,  $p < 0,05$ ).

В табл. 5 приведены показатели ЭЭГ у обследованных с разным уровнем психофизиологического состояния (ПФС).

При высоком уровне ПФС доминировали: ЭЭГ I-го типа (55,6 %), устойчивая динамика (88,9 %), низкий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности (77,8 %) и отсутствие вспышек билатерально-синхронных волн (77,8 %).

Средняя степень выраженности ПФС характеризовалась преобладанием паттернов с неустойчивой динамикой (61,2 %,  $p < 0,05$ ) и, приблизительно, в равных количествах выявлялись ЭЭГ I-го и IV-го типов, высокий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности, и значительное количество вспышек билатерально-синхронных волн выявлены у 33,3 %.

ПФС низкой степени выраженности соответствовали 3 аномальных признака ЭЭГ: IV-й тип (64 %,  $p < 0,05$ ), неустойчивая динамика (88 %,  $p < 0,05$ ),

большое количество вспышек билатерально-синхронных волн (80 %,  $p < 0,05$ ).

В табл. 6 приведены показатели ЭЭГ обследованных с разным уровнем физиологического состояния.

Показано, что при высоком уровне ФС преобладали: ЭЭГ I-го типа (64,1 %), устойчивая динамика (71,8 %), низкий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности (84,6 %), отсутствие вспышек билатерально-синхронных волн (79,5 %).

При среднем уровне ФС у большинства обследованных регистрировали неустойчивую динамику (72,2 %,  $p < 0,05$ ) и вспышки билатерально-синхронных волн (61,1 %,  $p < 0,05$ ).

Низкий уровень ФС характеризовался преобладанием всех четырех аномальных признаков ЭЭГ: IV-й тип (77,4 %,  $p < 0,05$ ), неустойчивая динамика (90,3 %,  $p < 0,05$ ), высокий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности (61,3 %,  $p < 0,05$ ), большое количество вспышек билатерально-синхронных волн (67,7 %,  $p < 0,05$ ).

В итоге была сформирована сравнительная характеристика показателей ЭЭГ у обследованных работников АЭС с высокими и низкими уровнями ПФА, ПС, ПФС и ФС (табл. 7).

Итоговая табл. 7 свидетельствует о существенных различиях показателей ЭЭГ у лиц с высокими и низкими уровнями как ПФА в целом, так и составляющих её состояний. Так, при низком уровне ПФА (по сравнению с высоким) преобладали аномальные признаки в биоэлектрической активности головно-

Таблица 7

**Показатели ЭЭГ у обследованных с высоким и низким уровнями ПФА, ПС, ПФС и ФС**

| Уровни ПФА, ПС, ПФС, ФС |         | Кол-во обследованных лиц |        | Показатели ЭЭГ, % |                           |                                                          |                                      |
|-------------------------|---------|--------------------------|--------|-------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                         |         |                          |        | IV ЭЭГ            | Неустойчивая динамика ЭЭГ | Высокий индекс низкочастотной $\beta$ 1-активности >15 % | Вспышки билатерально-синхронных волн |
| ПФА                     | высокий | 7                        | 8 %    | 0                 | 28,6                      | 0                                                        | 28,6                                 |
|                         | низкий  | 51                       | 57,9 % | 64,7*             | 90,2*                     | 47,9*                                                    | 74,5*                                |
| ПС                      | высокий | 9                        | 10,2   | 11,1 %            | 11,1 %                    | 22,2 %                                                   | 11,1 %                               |
|                         | низкий  | 6                        | 6,9    | 83,3 %*           | 100 %*                    | 33,3 %                                                   | 50 %                                 |
| ПФС                     | высокий | 9                        | 10,2   | 11,1 %            | 33,3 %                    | 22,2 %                                                   | 33,3 %                               |
|                         | низкий  | 25                       | 28,4   | 64 %*             | 88 %*                     | 36 %                                                     | 80 %                                 |
| ФС                      | высокий | 39                       | 44,3   | 17,9 %            | 28,2 %                    | 15,4 %                                                   | 17,9 %                               |
|                         | низкий  | 31                       | 35,3   | 61,3 %*           | 90,3 %*                   | 61,3 %*                                                  | 67,7 %*                              |

Примечание: \* — достоверные различия по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) относительно высокого уровня

го мозга по всем анализируемым показателям: IV-й тип ЭЭГ, ее неустойчивая динамика, высокий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности, наличие вспышек билатерально-синхронных волн.

Анализ показателей ЭЭГ у лиц с высоким и низким уровнями психического, психофизиологического и физиологического компонентов позволил выявить максимальный вклад ФС в снижение интегрального показателя ПФА.

Таким образом, анализ ЭЭГ-показателей при разных уровнях психофизиологической адаптации, а также разных уровнях формирующих его состояний (психического, психофизиологического и физиологического) выявил общую тенденцию — нарастание аномальных показателей БА головного мозга по мере снижения уровня показателей. Эти изменения (IV-й тип ЭЭГ, неустойчивая динамика, высокий индекс низкочастотной  $\beta$ 1-активности, вспышки билатерально-синхронизированных волн) широко описаны в литературе как возможные корреляты функциональных нарушений в работе ЦНС [16, 18, 20, 21, 23]. По мнению этих авторов, реализация описываемых отклонений может осуществляться как на корковом, так и подкорковом уровнях. Так, в случае усиления выраженности ЭЭГ IV-го типа и неустойчивой динамики предпочтение в формировании данной дисфункции отдается коре [1, 4]. Конечно, в каждом конкретном случае такой вывод требует дополнительных исследований. Используемая нами программа мозговой локализации наблюдаемых изменений подтверждала (brain loc) факт вовлечения стволовых структур (преимущественно диэнцефальных отделов) в реакцию мозга при доминировании низкочастотной активности бета диапазона ЭЭГ и билатерально-синхронных вспышек. При этом, не оставляет сомнения, что нарастание аномальных признаков ЭЭГ свидетельствует о снижении функциональной активности мозга и (по нашим данным) коррелиру-

ет с изменением степени адаптации к условиям труда работников АЭС. Адаптация, являющаяся фундаментальным свойством организма существовать в постоянно изменяющихся условиях внешней среды и основанная на способности организма опосредованно отражать окружающую действительность, регулируя параметры внутренней среды (гомеостаз), при снижении проходит через напряжение функциональных систем, что проявляется развитием адаптационного синдрома [24].

Выявленные в наших исследованиях корреляты не являются специфическими, свойственными только данным условиям, как и другие показатели, характеризующие состояние организма. Однако они представляют несомненный интерес для диагностики, профилактики и купирования возможных отклонений в работе ЦНС и организма у обследуемого контингента.

Основываясь на результатах проведенных исследований и данных литературы, можно заключить, что наибольший вклад в снижение интегрального уровня ПФА вносило физиологическое состояние, при низком уровне которого выявлялся весь спектр аномальных характеристик БА головного мозга из рассматриваемых.

### Выводы

1) ПФА, определяемая по психофизиологическим тестам, находит отражение в показателях биоэлектрической активности головного мозга.

2) При низком уровне ПФА характер аномальных ЭЭГ признаков позволяет предполагать наличие функциональных отклонений на разных уровнях ЦНС.

3) Наибольшие нейрофизиологические нарушения выявлены у лиц с низким уровнем физиологического состояния.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровский Ю.А. Социально-стрессовые расстройства // Русский мед. журн. 1996. Т. 3. № 11. С. 689–694.
2. Асылбекова Л.У., Тапалова О.Б. К вопросу об адаптации военнослужащих с различным типом адаптивной пластичности мозга к оперативно-служебной деятельности // В сб.: «Психология в России и за рубежом: материалы междунар. науч. конф. Санкт-Петербург, октябрь 2011 г. — СПб.: Реноме, 2011. С. 66–68.
3. Безденежных Б.Н. Психофизиологические закономерности взаимодействия функциональных систем при реализации деятельности. — М.: Дисс. докт. мед. наук. 2004. 292 с.
4. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. — Л.: Наука. 1988. 266 с.
5. Исаева Н.А. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Лукьянова С.Н. Биоэлектрическая активность головного мозга у работников Билибинской атомной электростанции, имеющих риск развития ишемического инсульта // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. № 4. С. 48–54.
6. Исаева Н.А. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. Оценка риска сосудистых заболеваний головного мозга у работников Билибинской АЭС// Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 55. № 2. С. 39–45.
7. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Исаева Н.А. и соавт. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у работников АЭС с различным уровнем психофизиологической адаптации // Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» V Всероссийского съезда врачей-профпатологов», 27–30 ноября 2013 г., Москва. С. 458–459.
8. Базанова О.М. Современная интерпретация а-активности ЭЭГ // Успехи физиол. наук. 2009. Т. 40. № 3. С. 32–53.
9. Дмитриева Н.В. Электрофизиологические механизмы развития адаптационных процессов // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 3. С. 35–44.
10. Коробейникова Е.П. Изменения альфа-ритма человека при общих неспецифических адаптационных реакциях, вызванных ПеМП // В сб.: «Применение лазеров и магнитов в биологии и медицине». — Ростов-на-Дону. 1983. С. 64–67.
11. Полещук Т.С. Профиль функциональной асимметрии мозга и адаптация студентов к учебному процессу. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Владивосток. 2011. 41 с.
12. Бобров А.Ф., Зарудный Д.И., Зубин С.В., Щебланов В.Ю. Система поддержки принятия решения при оценке профессиональной надёжности персонала объектов использования атомной энергии // Медицина катастроф. № 6. 2006. С. 6–11.
13. Бобров А.Ф. Информационные технологии в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 9. С. 40–47.
14. Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Щебланов В.Ю., Бобров А.Ф. Руководство по оценке и интерпретации результатов мониторинга психофизиологического состояния работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно и ядерноопасные производства и объекты в области использования атомной энергии. Методические рекомендации. 2014.
15. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина. 1997. 236 с.
16. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. — М.; Мэйби. 1991. 77 с.
17. Жирмунская Е.А. Электроэнцефалографическая характеристика дисциркуляторной энцефалопатии. // Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91. № 1 С. 35–41.
18. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография. — Изд-во Таганрогского Ун-та. 1996. 358 с.
19. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. 2-е издание. — М.: Медицина. 2004. С. 7–146.
20. Лукьянова С.Н. Биоэлектрическая активность коры и некоторых подкорковых образований при экспериментальном неврозе// ЖВНД. 1976. Т. 26. № 3. С. 539–547.
21. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга при поражении диэнцефальных и лимбических структур. — М.: Наука. 2000. 181 с.
22. Латаш Л.П. Гипоталамус. Приспособительная активность и электроэнцефалограмма. — М.: Наука. 1978. 295 с.
23. Поворинский А.Г. Структурные изменения ЭЭГ и некоторые механизмы внутрицентральных отношений, складывающиеся при поражении ретикулярной формации ствола головного мозга человека // В сб.: «Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы». — М. 1971. С. 75–80.
24. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. — М.: Прогресс. 1979. 124 с.

Поступила: 10.03.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**Т.В. Азизова<sup>1</sup>, Е.С. Григорьева<sup>1</sup>, Р. Хейлок<sup>2</sup>, М.В. Банникова<sup>1</sup>,  
М.Б. Мосеева<sup>1</sup>**

**РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ**

**T. V. Azizova<sup>1</sup>, E.S. Grigoryeva<sup>1</sup>, R. Haylock<sup>2</sup>, M.V. Bannikova<sup>1</sup>,  
M.B. Moseeva<sup>1</sup>**

**Risk of Incidence and Mortality from Ischemic Heart Disease in the Cohort  
of Workers with Chronic Occupational Exposure**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценка риска заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от радиационных (внешнее гамма- и внутреннее альфа-облучение) и нерadiационных факторов (пол, возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, повышенная масса тела).

**Материал и методы:** Риск ИБС изучен в когорте работников предприятия атомной промышленности (22377 чел., 25 % – женщины), подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Оценки относительного риска (ОР) и избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр) рассчитывались с помощью методов максимального правдоподобия, используя модуль AMFIT программного обеспечения EPICURE. Для анализа были использованы уточненные оценки доз облучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2008.

**Результаты:** Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после поправки на нерadiационные факторы и дозу внутреннего альфа-облучения (ИОР/Гр = 0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Не выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерadiационные факторы и дозу внутреннего облучения (ИОР/Гр = 0,06; 95 % ДИ: < 0, 0,15).

Не определена зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени после поправки на нерadiационные факторы и дозу внешнего облучения (ИОР/Гр = 0,02 95 % ДИ: n/a, 0,10). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени после поправки на нерadiационные факторы и дозу внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр = 0,21 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

**Выводы:** Это исследование представило строгие доказательства зависимости риска заболеваемости ИБС от внешнего гамма-облучения и некоторые доказательства зависимости риска смертности от ИБС от внутреннего альфа-облучения.

**Ключевые слова:** риск, смертность, заболеваемость, ишемическая болезнь сердца, ПО «Маяк», гамма-излучение, альфа-излучение, профессиональное облучение

## ABSTRACT

**Purpose:** Assessment of incidence and mortality risk from ischemic heart disease (IHD) in relation to radiation (external gamma- and internal alpha-exposure) and non-radiation factors (gender, age, smoking, alcohol consumption, hypertension, increased body mass index).

**Material and methods:** IHD risk was studied in the cohort of workers of the nuclear enterprise (22377 workers, 25 % – females) with chronic occupational exposure. Relative risks and excess relative risks per unit dose (1 Gray) were calculated based on maximum likelihood using AMFIT module of the EPICURE software. Dose estimates used in analyses were provided by an updated 'Mayak Worker Dosimetry System-2008'.

**Results:** A significant linear association of IHD incidence risk with total dose from external gamma-rays was observed after having adjusted for non-radiation factors and dose from internal radiation (ERR/Gy = 0.10; 95 % CI: 0.04, 0.17). No significant association of IHD mortality risk was revealed after having adjusted for non-radiation factors and dose from internal alpha-radiation (ERR/Gy = 0.06; 95 % CI: < 0, 0.15).

No association of IHD incidence risk with total absorbed dose from internal alpha-radiation to the liver after having adjusted for non-radiation factors and external gamma-dose (ERR/Gy = 0.02; 95 % CI: n/a, 0.10). Statistically significant linear association of IHD mortality risk with total absorbed dose from internal alpha-radiation to the liver was revealed after having adjusted for non-radiation factors and external gamma-dose (ERR/Gy = 0.21; 95 % CI: 0.01, 0.58).

**Conclusion:** This study provides strong evidence of the association of the ischemic heart disease incidence risk with external gamma-ray exposure and some evidence of the association of the mortality risk for ischemic heart disease with internal alpha-radiation exposure.

**Key words:** risk, mortality, incidence, ischemic heart disease, Mayak PA, gamma-ray, alpha-radiation, occupational exposure

<sup>1</sup> Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск. E-mail: clinic@subi.su

<sup>2</sup> Агентство здравоохранения Великобритании, Чилтон, Великобритания

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

<sup>2</sup> Public Health England, Chilton, UK

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) (МКБ-10 коды: I20–I25) — одна из основных причин смерти во многих странах мира. По данным ВОЗ, РФ занимает одно из первых мест в мире по смертности от ИБС, которая за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза [1, 2]. Рост заболеваемости и смертности от ИБС связан с высокой распространенностью факторов риска (ФР) [3]. Результаты крупномасштабных эпидемиологических исследований показали, что во всем мире, независимо от региона проживания 6 модифицируемых ФР статистически значимо повышают риск развития ИБС: дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), сахарный диабет [4]. В последние десятилетия появляется все больше данных, свидетельствующих о повышенном риске смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в когортах лиц, подвергшихся профессиональному, техногенному и медицинскому облучению [5–8].

Когорта работников первого в России предприятия атомной промышленности — это уникальная когорта лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению в широком диапазоне доз. Главными преимуществами когорты является большая численность (около 25 тыс. человек), длительный период наблюдения (более 60 лет), индивидуальные

измеренные дозы облучения, наличие информации как о заболеваемости, так и о смертности (на 96 % членов когорты), и данных о нерадиационных ФР (на 93 % членов когорты), регулярный контроль качества первичных данных и данных, содержащихся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника», а также достаточная статистическая мощность для исследования как заболеваемости, так и смертности [9]. Все перечисленные преимущества позволяют проводить когортные эпидемиологические исследования и получать надежные оценки риска заболеваемости и смертности от неопухолевых эффектов с учетом радиационных и нерадиационных факторов.

Цель настоящего исследования — оценка риска заболеваемости и смертности от ИБС в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, с учетом нерадиационных факторов.

## Материал и методы

### Общие сведения

Анализ риска заболеваемости и смертности от ИБС проведен в когорте работников производственного объединения (ПО) «Маяк», первого в России предприятия атомной промышленности, начавшего свою деятельность в 1948 г., расположенного на Южном Урале в 10 км от Озерска (закрытое территориальное образование). Изучаемая когорта вклю-

Таблица 1

Характеристика изучаемой когорты

| Характеристика изучаемой когорты                                      | Мужчины       | Женщины       | Оба пола      |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Число работников, включенных в когорту                                | 16687         | 5690          | 22377         |
| Исключенные работники с ОЛБ, среди которых:                           | 16653         | 5681          | 22334         |
| Случаи ИБС                                                            | 5098          | 2127          | 7225          |
| Смерти от ИБС                                                         | 2304          | 544           | 2848          |
| Человеко-годы (заболеваемость ИБС)                                    | 318157        | 129124        | 447281        |
| Человеко-годы (смертность от ИБС)                                     | 600589        | 235459        | 836048        |
| Мигрировавшие из Озерска на 31 декабря 2005 г.                        | 7190          | 2015          | 9205          |
| Жизненный статус известен на 31 декабря 2008 г.                       | 15831         | 5436          | 21267         |
| Умершие                                                               | 8954          | 2417          | 11371         |
| Причина смерти известна для умерших работников                        | 8530          | 2337          | 10867         |
| Доступные данные по заболеваемости                                    | 16101         | 5430          | 21531         |
| Известный статус курения, среди которых:                              | 15561         | 5170          | 20731         |
| Известные данные по количественным характеристикам курения            | 9742          | 5011          | 14753         |
| Известные данные по употреблению алкоголя                             | 14590         | 4924          | 19514         |
| Известные данные по гипертензии                                       | 15055         | 4918          | 19973         |
| Данные по ИМТ                                                         | 12485         | 4209          | 16694         |
| Средний возраст на момент первого найма (СО), лет                     | 24,11 (7,13)  | 27,32 (7,97)  | 24,97 (7,47)  |
| Средняя продолжительность работы на ПО «Маяк» (СО), лет               | 18,28 (14,76) | 17,36 (12,77) | 18,04 (14,28) |
| Средний возраст на момент смерти среди умерших работников (СО), лет   | 60,17 (13,58) | 68,47 (12,38) | 61,99 (13,76) |
| Средний возраст живых работников (СО), лет                            | 66,49 (10,13) | 74,75 (9,26)  | 68,76 (11,53) |
| Средний возраст на момент миграции (СО), лет                          | 31,15 (10,24) | 34,21 (11,91) | 31,62 (10,30) |
| Средняя суммарная доза гамма-излучения (СО), Гр                       | 0,54 (0,76)   | 0,44 (0,65)   | 0,51 (0,73)   |
| Исключенные работники без доз от плутония                             | 4853          | 2098          | 6951          |
| Средняя суммарная поглощенная доза альфа-излучения на печень (СО), Гр | 0,23 (0,77)   | 0,44 (2,11)   | 0,29 (1,33)   |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; СО — стандартное отклонение

чала 22377 работников (25 % женщин), впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1982 гг., наблюдавшихся до конца 2008 г. Средний возраст работников на момент найма на предприятие был  $24,11 \pm 7,13$  лет у мужчин и  $27,32 \pm 7,97$  лет у женщин (здесь и далее данные приводятся в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение, СО). Характеристика изучаемой когорты представлена в табл. 1.

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий:

- 1) даты диагностики ИБС (анализ заболеваемости);
- 2) даты смерти;
- 3) 31 декабря 2008 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в Озерске (резиденты);
- 4) 31 декабря 2005 г. для тех работников, которые, как известно, были живы, но выехали к этому времени из Озерска (мигранты);
- 5) даты выезда из Озерска для мигрантов с неизвестным жизненным статусом;
- 6) даты «последней медицинской информации» для резидентов с неизвестным жизненным статусом.

Известно, что 41 % членов когорты мигрировали из Озёрска к 31 декабря 2005 г. Средний возраст миграции составил  $31,6 \pm 10,3$  лет. Различия в периоде наблюдения между резидентами и мигрантами связаны с тем, что в связи с введением Закона о персональных данных в Российской Федерации [10] стало невозможным получение информации о мигрантах после 31.12.2005 г. Однако уровень миграции в период с 2006 по 2008 гг. составил не более 0,25 % от всей когорты.

На конец периода наблюдения жизненный статус был известен на 95 % членов когорты, из которых 53,5 % умерли, 46,5 % живы.

Информация о причине смерти была собрана для 96 % членов когорты (99 % для жителей Озерска и 92 % для мигрантов), умерших к концу периода наблюдения; средний возраст на момент смерти составил  $60,17 \pm 13,58$  лет у мужчин и  $68,47 \pm 12,38$  лет у женщин. Средний возраст работников, живых на конец периода наблюдения, составил  $66,49 \pm 10,13$  лет у мужчин и  $74,75 \pm 9,26$  лет у женщин.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период проживания в Озерске до конца периода наблюдения была собрана на 96 % работников изучаемой когорты. Источниками информации были медицинские карты и истории болезней, которые в настоящее время хранятся в архиве Южно-Уральского института биофизики Федерального медико-биологического агентства РФ. Информация о дате и при-

чине смерти для жителей Озерска и мигрантов была получена из различных источников. Для жителей города основными источниками о дате и причине смерти служили медицинские карты, истории болезни, протоколы патологоанатомических исследований, медицинские свидетельства о смерти и свидетельства о смерти ЗАГС. Информация о жизненном статусе, дате и причине смерти для мигрантов была предоставлена медико-дозиметрическим регистром персонала ПО «Маяк» и была получена из свидетельств о смерти ЗАГС по месту миграции. Процедура поиска и сбора этой информации была подробно описана ранее [9, 11]. Все болезни и причины смерти были закодированы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [12].

Известно, что в развитии ИБС существенную роль играют различные нерадиационные факторы, такие как пол, возраст, наследственная предрасположенность, курение, артериальная гипертония, ожирение и др. Поэтому в настоящем исследовании была использована информация о следующих нерадиационных факторах: курение (92,8 %), употребление алкоголя (87,4 %), артериальное давление (89,4 %), индекс массы тела (74,7 %).

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного и количественного показателей. Качественный показатель принимал значения: неизвестно, никогда не курил, когда-либо курил. «Никогда не курившим» считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил. Важно отметить, что на 71,2 % лиц с известным статусом курения была собрана количественная информация о курении. Она включала в себя данные о возрасте на момент начала курения, число и тип выкуриваемых сигарет, возраст на момент окончания курения (или возобновления в тех случаях, когда были обнаружены перерывы в курении). В качестве количественного показателя был использован индекс курения, который рассчитывался как произведение среднего числа выкуриваемых пачек сигарет в день на число лет курения. Индекс курения измерялся в единицах пачка $\times$ лет и приравнивался к нулю у никогда не куривших работников.

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя, который принимал значения: неизвестно, когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший. «Никогда не пьющим» считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

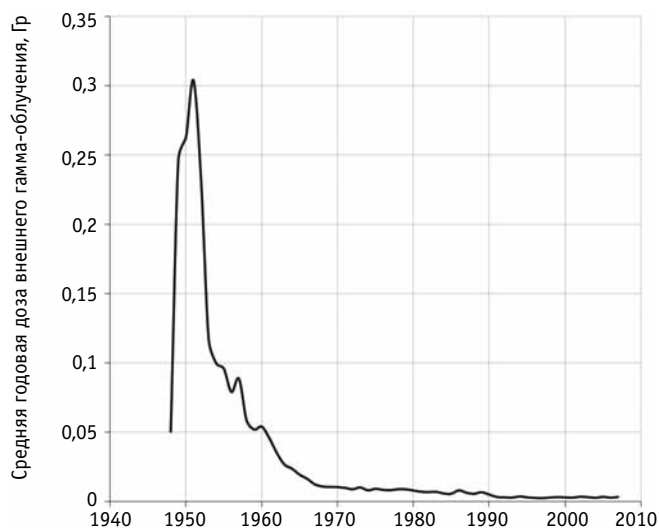


Рис. 1. Средняя годовая доза внешнего гамма-облучения в динамике за весь период наблюдения

В настоящем исследовании информация об индексе массы тела (ИМТ) и АГ была учтена на момент предварительного медицинского осмотра для того, чтобы избежать ошибок смещения, т.к. в некоторых исследованиях было показано, что артериальное давление (АД) и уровни липидов давления зависят от накопленной дозы облучения. И напротив, статус курения и употребления алкоголя фиксировали на момент последней полученной информации.

ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Нормальным индексом массы тела считался индекс, равный 18,50–24,99 кг/м<sup>2</sup>. В исследование ИМТ включали как качественный показатель, который принимал значения: меньше нормы, норма, больше нормы, неизвестно.

Артериальной гипертензией считали состояние, при котором систолическое АД было более 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое АД более 90 мм.рт.ст. В исследование АГ включали как качественный показатель, который принимал значения: без АГ, с АГ и неизвестно.

### Дозиметрия

Оценка индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения для работников ПО «Маяк» ведётся в рамках Российско-американского сотрудничества в течение последних 15 лет, сопровождаясь постоянным развитием и уточнением оценок доз. ДСРМ-2008 — последняя дозиметрическая система, разработанная в результате сотрудничества [13, 14], оценки доз облучения из которой используются в настоящем анализе.

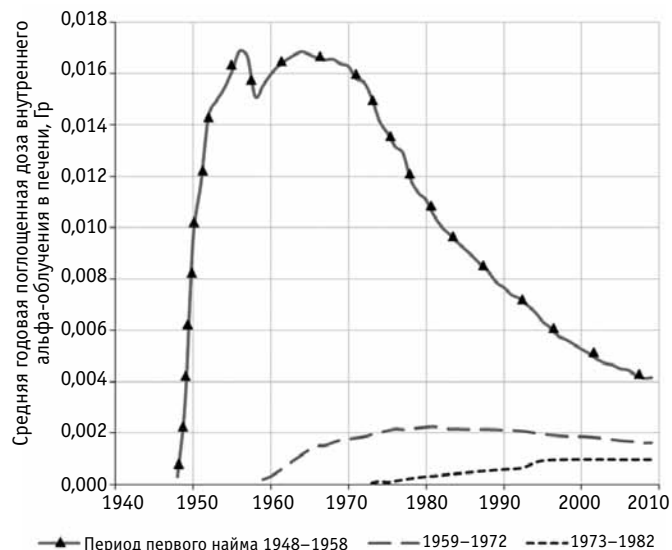


Рис. 2. Средняя годовая поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени в динамике за весь период наблюдения

Работники реакторов подвергались только внешнему облучению. Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения составила  $0,54 \pm 0,76$  Гр (95 % процентиль 2,21 Гр) у мужчин и  $0,44 \pm 0,65$  Гр (95 % процентиль 1,87 Гр) у женщин. В ранние годы работы ПО «Маяк» средние годовые дозы внешнего гамма-облучения были самыми высокими. В 1951 г. средняя годовая доза гамма-облучения была 0,3 Гр/год, но в течение следующих 10 лет она резко снижается, опустившись до 0,05 Гр/год к 1960 г. Дозы продолжают снижаться в более медленном темпе вплоть до 1980 г., после чего годовые дозы внешнего гамма-облучения оставались стабильными на уровне примерно 0,008 Гр/год (рис. 1).

Альфа-активность плутония в образцах мочи измерена у 31 % членов когорты (или у 41 % работников радиохимического и плутониевого заводов, которые потенциально могли подвергаться воздействию аэрозолей плутония). Как и в предыдущих исследованиях, в анализе риска заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от внутреннего альфа-облучения была использована поглощенная в печени доза альфа-излучения. Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-излучения в печени составила  $0,23 \pm 0,77$  Гр (95 % процентиль 0,89 Гр) у мужчин и  $0,44 \pm 2,11$  Гр (95 % процентиль 1,25 Гр) у женщин.

Рис. 2 показывает снижающийся тренд для дозы внутреннего облучения на печень для исходной когорты работников, нанятых в период с 1948–1958 гг., отдельно для предыдущего расширения когорты 1959–1972 гг. и для текущего расширения 1973–1982 гг. Падение средней годовой дозы в исходной когорте (1948–1958 гг.) в 1958 г. связано с большим



числом новых работников, которые были приняты на предприятие в тот год. Рисунок наглядно демонстрирует снижение внутреннего облучения в течение десятилетий и подчеркивает тот факт, что доза в определенный год не просто зависит от облучения, которому подвергался человек в этом году, но также от облучений в предыдущие годы.

### **Статистический анализ**

Сначала был проведен анализ зависимости риска заболеваемости и смертности от ИБС от нерадикационных факторов, затем анализ радиационного риска. При анализе относительных рисков (ОР) заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от нерадикационных факторов в качестве референс-категорий выбирались наиболее многочисленные группы, либо группы с наименьшим риском ИБС по изучаемому фактору (например, малочисленная группа некурящих мужчин выбрана в качестве референс-категории при анализе риска ИБС в зависимости от курения).

Основной анализ радиационного риска включал расчет ОР для категорий суммарной дозы внешнего гамма-облучения ( $< 0,10$ ,  $0,10$ —,  $0,20$ —,  $0,50$ —,  $0,75$ —,  $1,00$ —,  $1,50$ —,  $2,00$ —,  $3,00$ —,  $\geq 4,00$  Гр) и суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени ( $< 0,025$ ,  $0,025$ —,  $0,05$ —,  $0,10$ —,  $0,25$ —,  $0,50$ —,  $\geq 1,00$  Гр) относительно работников, подвергшихся облучению в самых низких дозах (референс-категории  $< 0,10$  Гр и  $< 0,025$  Гр соответственно).

Кроме того, были описаны модели «доза—ответ» для оценки линейного тренда риска заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от внешнего и внутреннего облучения. С помощью этих анализов были получены оценки избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр).

Оценки ОР и ИОР/Гр рассчитывались с помощью пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE [15]. 95 %-доверительные интервалы (ДИ) и значения  $p$ -тестов на статистическую значимость были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми, если  $p < 0,05$ .

Дозы облучения и индекс курения считались зависящими от времени переменными.

Из всех анализов были исключены работники, подвергшиеся острому внешнему гамма- или гамма-нейтронному облучению во время радиационных аварий (43 человека).

Анализ зависимости риска от дозы внутреннего облучения был ограничен работниками, для которых проводился мониторинг облучения плутонием, а работники, для которых мониторинг не проводил-

ся, были исключены (т.е. работники без измерений активности плутониевых частиц в образцах мочи). Работники, подвергшиеся острому аварийному поступлению радионуклидов (чья дозы внутреннего альфа-облучения не прошли дозиметрический контроль качества), были отнесены к «немониторированным» (66 работников).

Анализ риска заболеваемости был ограничен периодом проживания работников в Озерске в связи с тем, что на мигрантов, после того, как они выехали из Озерска, невозможно было собрать данные по заболеваемости ИБС и нерадикационным факторам.

В анализах как ОР, так и ИОР, поправка с помощью стратификации была сделана на следующие нерадикационные факторы:

- 1) пол, достигнутый возраст ( $< 20$ ,  $20$ — $25$ , ...,  $80$ — $85$ ,  $> 85$ );
- 2) календарный период (1948—1950, 1951—1955, 1956—1960, ..., 2006—2008);
- 3) период первого найма на основной завод (1948—1953, 1954—1958, 1959—1963, 1964—1968, 1969—1972, 1973—1978, 1979—1982);
- 4) тип производства (реакторы, радиохимический завод, плутониевый завод, при этом к «плутониевому заводу» были отнесены работники, которые когда-либо работали на плутониевом производстве, к «радиохимическому заводу» были отнесены работники, которые когда-либо работали на радиохимическом заводе, но никогда не работали на плутониевом производстве, к «реакторам» были отнесены работники, которые работали на реакторном производстве, но никогда не работали на двух других заводах);
- 5) статус курения (когда-либо курил, никогда не курил, неизвестно);
- 6) употребление алкоголя (когда-либо употреблявший, никогда не употреблявший, неизвестно);
- 7) статус проживания (в городе или мигрант) в анализе смертности.

В анализах ОР поправка с помощью стратификации также была сделана на дозу внутреннего альфа-облучения при анализе внешнего гамма-облучения и наоборот. Работники, не мониторировавшиеся на внутреннее облучение, были включены в отдельную категорию при стратификации на дозу внутреннего облучения. Календарный период и, в частности, период первого найма коррелировали с дозой облучения, но эти переменные включались в стратификацию для того, чтобы учесть косвенные факторы, которые не могут быть адекватно измерены (т.е. их качество или их величина) на настоящий момент. Среди этих факторов химическое воздействие, в частности в течение первых лет действия ПО «Маяк», различные критерии профотбора на произ-

водственное предприятие, в частности, для женщин, использование различных средств индивидуальной радиационной защиты, различные социально-экономические факторы и т.д.

При оценке ИОР/Гр были также проведены анализы чувствительности:

- исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя;
- включение поправок (с помощью стратификации) на дополнительные факторы: гипертония (без гипертонии, с гипертонией, неизвестно), индекс массы тела (< нормы, норма, > нормы, неизвестно), индекс курения (неизвестно, 0, 0–10, 10–20, > 20 пачка/лет), вместо статуса курения, дозу внутреннего облучения при анализе дозы внешнего облучения и наоборот;
- использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15, 20, 25 и 30) для дозы внешнего и внутреннего профессионального облучения, при этом для анализов с заданными периодами лагирования, в которых человеко-годы считались от начала работы, первые  $x$  лет после начала работы были отнесены к категории «нулевой дозы»;
- ограничение периода наблюдения проживанием в Озерске.

Анализ чувствительности с поправкой на индекс курения проводился только при ограничении периода наблюдения проживанием в Озерске, т.к. количественная информация по курению была доступна только в этот период.

Регулярный мониторинг внутреннего альфа-облучения начался после 1970 г., когда основная часть мигрантов (83 %) уже покинула город. Активность плутония в образцах мочи была измерена только у 4 % мигрантов. Поэтому анализ чувствительности, который включал поправку на дозу внутреннего альфа-облучения при анализе внешнего гамма-облучения и наоборот, был повторно проведен при ограничении периода наблюдения проживанием в Озерске.

Были также проанализированы изменения радиационного риска по полу и достигнутому возрасту (критерии на гетерогенность). Кроме того, была исследована зависимость риска от достигнутого возраста. В данном анализе было проведено сравнение ИОР/Гр с/без поправки на достигнутый возраст, центрированный к 50 годам (критерий на лог-линейный тренд в ИОР/Гр с достигнутым возрастом).

#### **Этические вопросы**

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

## **Результаты и обсуждение**

### **Общие данные**

К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников были диагностированы 7225 случаев ИБС и 2848 смертей от ИБС (основная причина смерти) в течение 447281 и 836048 человеко-лет наблюдения соответственно.

На первом этапе исследования было изучено влияние различных нерadiационных факторов на риск заболеваемости и смертности от ИБС; полученные оценки относительного риска (ОР) представлены в табл. 2.

ОР заболеваемости и смертности от ИБС увеличивались с увеличением достигнутого возраста работников, но у женщин были ниже, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). ОР заболеваемости ИБС был статистически значимо ниже у работников, нанятых на предприятие после 1953 г., по сравнению с теми, кто был нанят в первые годы работы (1948–1953 гг.). ОР заболеваемости ИБС повышался с низкого уровня в 1948 г. до самого высокого уровня в период 1956–1960 гг., а затем постепенно снижался вплоть до окончания наблюдения как у мужчин, так и у женщин. Высокие показатели заболеваемости в этот период были обусловлены диагностикой хронических форм ИБС во время регулярных и тщательных медицинских обследований, не выявленных до найма на предприятие, а также во время предварительного медицинского обследования работников. Напротив, у женщин ОР смертности от ИБС был статистически значимо выше только в период 1991–1995 гг., что, возможно, обусловлено изменениями социально-экономических условий, в т.ч. системы здравоохранения, в период «перестройки».

ОР заболеваемости и смертности от ИБС был статистически значимо выше у курящих (за исключением заболеваемости у женщин); причем, риск заболеваемости и смертности от ИБС у мужчин увеличивался с увеличением индекса курения. У женщин подобной зависимости не выявлено, что, по-видимому, обусловлено небольшим количеством курящих женщин в изучаемой когорте и, как следствие, низкой статистической мощностью исследования.

Употребление алкоголя оказывало различное влияние на смертность от ИБС. У мужчин, употреблявших алкоголь, был обнаружен повышенный ОР смертности от ИБС, тогда как у женщин был выявлен пониженный ОР смертности от ИБС. Эти различия были связаны с качеством и количеством алкоголя (мужчины склонны употреблять крепкие напитки, в больших количествах, женщины — слабые, в умеренных дозах). Показано, что алкоголь в малых дозах оказывает кардиозащитные свойства, в то время как

Таблица 2

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от нерадиационных факторов**

| Страты                                                                                                                                       |           | Заболеваемость    |               | Смертность         |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                                                                                                                                              |           | ОР (95 % ДИ)      | Число случаев | ОР (95 % ДИ)       | Число смертей |
| Относительный риск (ОР) для женщин по сравнению с мужчинами                                                                                  |           |                   |               |                    |               |
| Мужчины                                                                                                                                      |           | 1                 | 5098          | 1                  | 2304          |
| Женщины                                                                                                                                      |           | 0,59 (0,55, 0,62) | 2127          | 0,36 (0,32, 0,40)  | 544           |
| ОР для различных групп достигнутого возраста (относительно группы [65–70) лет), отдельно для мужчин и женщин                                 |           |                   |               |                    |               |
| Мужчины                                                                                                                                      | < 20      | —                 | 0             | —                  | 0             |
|                                                                                                                                              | [20–25)   | > 0 (> 0, > 0)    | 3             | —                  | 1             |
|                                                                                                                                              | [25–30)   | > 0 (> 0, > 0)    | 9             | 0,01 (0,01, 0,03)  | 8             |
|                                                                                                                                              | [30–35)   | > 0 (> 0, 0,01)   | 36            | 0,02 (0,01, 0,04)  | 13            |
|                                                                                                                                              | [35–40)   | 0,02 (0,02, 0,03) | 146           | 0,03 (0,02, 0,05)  | 24            |
|                                                                                                                                              | [40–45)   | 0,11 (0,10, 0,13) | 636           | 0,09 (0,07, 0,12)  | 80            |
|                                                                                                                                              | [45–50)   | 0,23 (0,20, 0,27) | 972           | 0,17 (0,14, 0,22)  | 154           |
|                                                                                                                                              | [50–55)   | 0,39 (0,34, 0,45) | 1071          | 0,30 (0,25, 0,36)  | 264           |
|                                                                                                                                              | [55–60)   | 0,61 (0,53, 0,70) | 952           | 0,47 (0,40, 0,55)  | 350           |
|                                                                                                                                              | [60–65)   | 0,77 (0,68, 0,88) | 631           | 0,65 (0,56, 0,75)  | 388           |
|                                                                                                                                              | [65–70)   | 1                 | 420           | 1                  | 404           |
|                                                                                                                                              | [70–75)   | 1,00 (0,82, 1,22) | 150           | 1,33 (1,14, 1,55)  | 292           |
|                                                                                                                                              | [75–80)   | 1,39 (1,04, 1,84) | 62            | 1,77 (1,47, 2,13)  | 186           |
|                                                                                                                                              | [80–85)   | 1,73 (0,81, 3,22) | 9             | 2,7 (2,12, 3,41)   | 95            |
|                                                                                                                                              | [85+)     | —                 | 1             | 4,06 (2,92, 5,53)  | 45            |
| Женщины                                                                                                                                      | < 20      | —                 | 0             | —                  | 0             |
|                                                                                                                                              | [20–25)   | —                 | 0             | —                  | 0             |
|                                                                                                                                              | [25–30)   | —                 | 1             | —                  | 0             |
|                                                                                                                                              | [30–35)   | > 0 (> 0, > 0)    | 3             | —                  | 0             |
|                                                                                                                                              | [35–40)   | > 0 (> 0, 0,01)   | 14            | 0,03 (> 0, 0,11)   | 2             |
|                                                                                                                                              | [40–45)   | 0,04 (0,03, 0,05) | 97            | 0,04 (0,01, 0,12)  | 3             |
|                                                                                                                                              | [45–50)   | 0,14 (0,11, 0,17) | 243           | 0,08 (0,03, 0,18)  | 7             |
|                                                                                                                                              | [50–55)   | 0,30 (0,24, 0,36) | 363           | 0,18 (0,10, 0,31)  | 19            |
|                                                                                                                                              | [55–60)   | 0,55 (0,46, 0,66) | 418           | 0,26 (0,16, 0,41)  | 29            |
|                                                                                                                                              | [60–65)   | 0,84 (0,71, 0,99) | 374           | 0,49 (0,34, 0,69)  | 53            |
|                                                                                                                                              | [65–70)   | 1                 | 290           | 1                  | 92            |
|                                                                                                                                              | [70–75)   | 1,29 (1,07, 1,57) | 205           | 1,75 (1,32, 2,34)  | 113           |
|                                                                                                                                              | [75–80)   | 1,58 (1,21, 2,05) | 94            | 3,38 (2,52, 4,56)  | 125           |
|                                                                                                                                              | [80–85)   | 1,24 (0,73, 1,98) | 18            | 5,80 (4,13, 8,13)  | 70            |
|                                                                                                                                              | [85+)     | 2,22 (0,93, 4,46) | 7             | 8,94 (5,72, 13,66) | 31            |
| ОР для работников, впервые нанятых в 1954 г. или позже по сравнению с работниками, впервые нанятыми до 1954 г., отдельно для мужчин и женщин |           |                   |               |                    |               |
| Мужчины                                                                                                                                      | 1948–1953 | 1                 | 2065          | 1                  | 1092          |
|                                                                                                                                              | 1954–1958 | 0,82 (0,75, 0,89) | 1047          | 0,94 (0,83, 1,07)  | 474           |
|                                                                                                                                              | 1959–1963 | 0,78 (0,71, 0,86) | 963           | 0,93 (0,81, 1,08)  | 432           |
|                                                                                                                                              | 1964–1968 | 0,71 (0,62, 0,80) | 403           | 0,96 (0,78, 1,17)  | 160           |
|                                                                                                                                              | 1969–1972 | 0,71 (0,59, 0,84) | 203           | 0,67 (0,48, 0,92)  | 51            |
|                                                                                                                                              | 1973–1978 | 0,73 (0,61, 0,85) | 311           | 0,79 (0,58, 1,07)  | 77            |
|                                                                                                                                              | 1979–1982 | 0,76 (0,59, 0,96) | 106           | 0,62 (0,35, 1,03)  | 18            |
| Женщины                                                                                                                                      | 1948–1953 | 1                 | 1068          | 1                  | 345           |
|                                                                                                                                              | 1954–1958 | 0,89 (0,78, 1,02) | 304           | 0,85 (0,63, 1,12)  | 62            |
|                                                                                                                                              | 1959–1963 | 0,84 (0,74, 0,96) | 320           | 0,94 (0,71, 1,22)  | 77            |
|                                                                                                                                              | 1964–1968 | 0,76 (0,62, 0,92) | 133           | 0,94 (0,60, 1,42)  | 25            |
|                                                                                                                                              | 1969–1972 | 0,72 (0,56, 0,90) | 84            | 0,90 (0,49, 1,52)  | 14            |
|                                                                                                                                              | 1973–1978 | 0,63 (0,52, 0,77) | 164           | 0,46 (0,24, 0,81)  | 14            |
|                                                                                                                                              | 1979–1982 | 0,68 (0,49, 0,92) | 54            | 0,68 (0,26, 1,50)  | 7             |
| ОР для различных календарных периодов (относительно [2001–2005]), отдельно для мужчин и женщин                                               |           |                   |               |                    |               |
| Мужчины                                                                                                                                      | 1948–1950 | 0,85 (0,42, 1,53) | 10            | 0,82 (0,13, 2,77)  | 2             |
|                                                                                                                                              | 1951–1955 | 3,12 (2,52, 3,89) | 167           | 0,53 (0,21, 1,12)  | 7             |
|                                                                                                                                              | 1956–1960 | 5,27 (4,38, 6,38) | 319           | 0,59 (0,32, 1,01)  | 16            |
|                                                                                                                                              | 1961–1965 | 1,70 (1,37, 2,12) | 146           | 0,63 (0,39, 0,95)  | 28            |
|                                                                                                                                              | 1966–1970 | 1,93 (1,60, 2,32) | 296           | 0,66 (0,46, 0,92)  | 47            |
|                                                                                                                                              | 1971–1975 | 1,82 (1,54, 2,16) | 435           | 0,68 (0,51, 0,89)  | 75            |
|                                                                                                                                              | 1976–1980 | 1,81 (1,55, 2,12) | 595           | 0,92 (0,73, 1,14)  | 159           |
|                                                                                                                                              | 1981–1985 | 1,37 (1,18, 1,60) | 583           | 0,89 (0,73, 1,08)  | 209           |
|                                                                                                                                              | 1986–1990 | 0,95 (0,82, 1,10) | 492           | 0,94 (0,79, 1,11)  | 284           |
|                                                                                                                                              | 1991–1995 | 0,91 (0,80, 1,05) | 559           | 1,11 (0,95, 1,29)  | 430           |
|                                                                                                                                              | 1996–2000 | 1,10 (0,97, 1,24) | 679           | 1,06 (0,92, 1,22)  | 464           |
|                                                                                                                                              | 2001–2005 | 1                 | 557           | 1                  | 434           |
|                                                                                                                                              | 2006–2008 | 0,87 (0,74, 1,01) | 260           | 0,97 (0,79, 1,19)  | 149           |

| Страты                                                                                                                              |                            | Заболеваемость     |               | Смертность        |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|---------------|-------------------|---------------|
|                                                                                                                                     |                            | ОР (95 % ДИ)       | Число случаев | ОР (95 % ДИ)      | Число смертей |
| Женщины                                                                                                                             | 1948–1950                  | 3,73 (0,62, 12,01) | 2             | —                 | 0             |
|                                                                                                                                     | 1951–1955                  | 3,06 (1,58, 5,50)  | 12            | —                 | 0             |
|                                                                                                                                     | 1956–1960                  | 6,81 (4,75, 9,72)  | 54            | —                 | 0             |
|                                                                                                                                     | 1961–1965                  | 3,23 (2,31, 4,50)  | 67            | 1,04 (0,16, 3,79) | 2             |
|                                                                                                                                     | 1966–1970                  | 2,56 (1,92, 3,41)  | 112           | 0,86 (0,23, 2,40) | 4             |
|                                                                                                                                     | 1971–1975                  | 1,77 (1,36, 2,30)  | 151           | 0,39 (0,11, 1,02) | 4             |
|                                                                                                                                     | 1976–1980                  | 1,64 (1,30, 2,08)  | 241           | 0,98 (0,54, 1,69) | 19            |
|                                                                                                                                     | 1981–1985                  | 1,47 (1,18, 1,83)  | 308           | 0,91 (0,57, 1,41) | 31            |
|                                                                                                                                     | 1986–1990                  | 0,77 (0,62, 0,96)  | 214           | 0,90 (0,61, 1,29) | 48            |
|                                                                                                                                     | 1991–1995                  | 0,79 (0,65, 0,97)  | 264           | 1,33 (1,01, 1,76) | 104           |
|                                                                                                                                     | 1996–2000                  | 0,86 (0,72, 1,02)  | 287           | 1,09 (0,84, 1,39) | 123           |
|                                                                                                                                     | 2001–2005                  | 1                  | 292           | 1                 | 152           |
|                                                                                                                                     | 2006–2008                  | 0,89 (0,71, 1,11)  | 123           | 0,83 (0,59, 1,14) | 57            |
| ОР для некурящих по сравнению с курившими в прошлом на основе статуса курения, отдельно для мужчин и женщин                         |                            |                    |               |                   |               |
| Мужчины                                                                                                                             | некурящие                  | 1                  | 892           | 1                 | 355           |
|                                                                                                                                     | курящие                    | 1,25 (1,17, 1,35)  | 4145          | 1,73 (1,54, 1,94) | 1833          |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,89 (0,67, 1,16)  | 61            | 1,73 (1,39, 2,15) | 116           |
| Женщины                                                                                                                             | некурящие                  | 1                  | 1932          | 1                 | 451           |
|                                                                                                                                     | курящие                    | 1,08 (0,88, 1,32)  | 106           | 2,28 (1,61, 3,14) | 42            |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,75 (0,59, 0,94)  | 89            | 1,34 (0,97, 1,81) | 51            |
| ОР для непьющих по сравнению с употребляющими алкоголь в настоящее время или употреблявшими в прошлом, отдельно для мужчин и женщин |                            |                    |               |                   |               |
| Мужчины                                                                                                                             | непьющие                   | 1                  | 131           | 1                 | 77            |
|                                                                                                                                     | пьющие                     | 1,11 (0,93, 1,33)  | 4810          | 1,45 (1,16, 1,85) | 1999          |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,97 (0,76, 1,23)  | 157           | 1,72 (1,33, 2,25) | 228           |
| Женщины                                                                                                                             | непьющие                   | 1                  | 1040          | 1                 | 314           |
|                                                                                                                                     | пьющие                     | 1,00 (0,91, 1,10)  | 931           | 0,76 (0,62, 0,93) | 160           |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,85 (0,70, 1,01)  | 156           | 1,23 (0,92, 1,61) | 70            |
| ОР для работников с гипертензией по сравнению с работниками без гипертензии, отдельно для мужчин и женщин                           |                            |                    |               |                   |               |
| Мужчины                                                                                                                             | без гипертензии            | 1                  | 3695          | 1                 | 1586          |
|                                                                                                                                     | с гипертензией             | 1,26 (1,16, 1,35)  | 971           | 1,37 (1,23, 1,53) | 462           |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,91 (0,81, 1,01)  | 432           | 1,25 (1,08, 1,44) | 256           |
| Женщины                                                                                                                             | без гипертензии            | 1                  | 1627          | 1                 | 368           |
|                                                                                                                                     | с гипертензией             | 1,11 (0,97, 1,27)  | 280           | 1,41 (1,09, 1,79) | 92            |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,93 (0,80, 1,08)  | 220           | 1,20 (0,93, 1,55) | 84            |
| ОР для работников с повышенным или пониженным ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ, отдельно для мужчин и женщин                       |                            |                    |               |                   |               |
| Мужчины                                                                                                                             | < нормы                    | 1,09 (0,81, 1,42)  | 51            | 1,23 (0,77, 1,85) | 21            |
|                                                                                                                                     | норма                      | 1                  | 3428          | 1                 | 1344          |
|                                                                                                                                     | > нормы                    | 1,26 (1,17, 1,36)  | 914           | 1,27 (1,12, 1,44) | 345           |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 0,95 (0,87, 1,03)  | 705           | 1,30 (1,17, 1,44) | 594           |
| Женщины                                                                                                                             | < нормы                    | 1,28 (0,79, 1,95)  | 20            | 1,24 (0,44, 2,74) | 5             |
|                                                                                                                                     | норма                      | 1                  | 1054          | 1                 | 233           |
|                                                                                                                                     | > нормы                    | 1,16 (1,05, 1,29)  | 698           | 1,25 (1,00, 1,56) | 154           |
|                                                                                                                                     | неизвестно                 | 1,00 (0,88, 1,14)  | 355           | 1,24 (0,99, 1,54) | 152           |
| ОР для работников с индексом курения > 0 по сравнению с некурящими                                                                  |                            |                    |               |                   |               |
| Мужчины                                                                                                                             | неизвестный статус курения | 0,89 (0,67, 1,16)  | 61            | 2,68 (1,45, 3,94) | 30            |
|                                                                                                                                     | неизвестный индекс курения | 1,18 (1,08, 1,29)  | 1330          | 1,93 (1,62, 2,31) | 390           |
|                                                                                                                                     | некурящие                  | 1                  | 892           | 1                 | 191           |
|                                                                                                                                     | [1–10)                     | 1,20 (1,05, 1,37)  | 288           | 1,02 (0,74, 1,37) | 54            |
|                                                                                                                                     | [10–20)                    | 1,17 (1,05, 1,30)  | 566           | 1,17 (0,92, 1,49) | 107           |
|                                                                                                                                     | ≥ 20                       | 1,36 (1,26, 1,48)  | 1961          | 1,79 (1,52, 2,13) | 617           |
| Женщины                                                                                                                             | неизвестный статус курения | 0,75 (0,59, 0,94)  | 89            | 1,70 (1,11, 2,52) | 30            |
|                                                                                                                                     | неизвестный индекс курения | 1,28 (0,95, 1,69)  | 52            | 3,54 (2,05, 5,72) | 19            |
|                                                                                                                                     | некурящие                  | 1                  | 1932          | 1                 | 308           |
|                                                                                                                                     | [1–10)                     | 1,09 (0,53, 1,35)  | 19            | 1,75 (0,68, 3,70) | 6             |
|                                                                                                                                     | [10–20)                    | 1,09 (0,64, 1,71)  | 19            | —                 | 1             |
|                                                                                                                                     | ≥ 20                       | 0,92 (0,54, 1,47)  | 16            | 1,46 (0,51, 3,26) | 5             |

Таблица 3

**ОР заболеваемости и смертности от ИБС для различных категорий суммарных доз внешнего гамма-облучения**

| Суммарная доза внешнего гамма-облучения (диапазон, Гр) | Заболеваемость ИБС                                  |               |               |                   | Смертность от ИБС                                   |               |               |                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|
|                                                        | Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения, Гр | Человеко-годы | Число случаев | ОР (95 % ДИ)      | Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения, Гр | Человеко-годы | Число смертей | ОР (95 % ДИ)      |
| [0–0,1)                                                | 0,037                                               | 161 076       | 1748          | 1                 | 0,035                                               | 291 625       | 748           | 1                 |
| [0,1–0,2)                                              | 0,144                                               | 62 389        | 945           | 1,09 (0,99, 1,20) | 0,144                                               | 110 108       | 353           | 0,96 (0,83, 1,12) |
| [0,2–0,5)                                              | 0,325                                               | 85 398        | 1495          | 1,01 (0,91, 1,11) | 0,326                                               | 162 230       | 560           | 0,84 (0,73, 0,96) |
| [0,5–0,75)                                             | 0,614                                               | 31 772        | 685           | 1,10 (0,98, 1,22) | 0,615                                               | 65 904        | 268           | 0,91 (0,76, 1,08) |
| [0,75–1,00)                                            | 0,869                                               | 23 084        | 497           | 0,97 (0,85, 1,11) | 0,870                                               | 46 568        | 187           | 0,92 (0,76, 1,12) |
| [1,00–1,50)                                            | 1,231                                               | 28 688        | 717           | 1,10 (0,97, 1,26) | 1,234                                               | 59 677        | 270           | 1,05 (0,87, 1,26) |
| [1,50–2,00)                                            | 1,732                                               | 16 853        | 461           | 1,16 (1,00, 1,30) | 1,728                                               | 36 499        | 186           | 1,06 (0,76, 1,30) |
| [2,00–3,00)                                            | 2,390                                               | 15 957        | 511           | 1,31 (1,13, 1,52) | 2,388                                               | 34 769        | 221           | 1,24 (1,00, 1,53) |
| [3,00–4,00)                                            | 3,404                                               | 3 234         | 96            | 1,34 (1,04, 1,71) | 3,425                                               | 7 098         | 41            | 1,00 (0,67, 1,45) |
| ≥4,00                                                  | 4,736                                               | 919           | 31            | 1,12 (0,72, 1,67) | 4,840                                               | 3 210         | 14            | 0,80 (0,42, 1,39) |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – относительный риск, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал

большие дозы алкоголя повышают риск смертности от болезней системы кровообращения [16].

ОР заболеваемости и смертности от ИБС был статистически значимо выше у работников с АГ (за исключением заболеваемости у женщин) и с повышенным ИМТ по сравнению с теми, у кого не было АГ и регистрировался нормальный ИМТ.

**Внешнее гамма-облучение: риск заболеваемости и смертности от ИБС**

Результаты анализа ОР заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, а также оценки избыточного относительного риска на единицу дозы (грей) (ИОР/Гр) представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 4

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, ИОР/Гр (95 % ДИ)**

| Анализ                                                                                                                                   | Заболеваемость ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ) | Смертность от ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Основной анализ, 0-летний лаг                                                                                                            | 0,14 (0,09, 0,21)                    | 0,05 (–0,02, 0,12)                  |
| Основные анализы, в которых первым х лет с момента начала облучения было присвоено значение «нулевой дозы» при лагировании доз на х лет: |                                      |                                     |
| Основной анализ, 5-летний лаг                                                                                                            | 0,14 (0,08, 0,21)                    | 0,05 (–0,01, 0,13)                  |
| Основной анализ, 10-летний лаг                                                                                                           | 0,14 (0,08, 0,21)                    | 0,05 (–0,01, 0,13)                  |
| Основной анализ, 15-летний лаг                                                                                                           | 0,16 (0,10, 0,24)                    | 0,05 (–0,01, 0,13)                  |
| Основной анализ, 20-летний лаг                                                                                                           | 0,13 (0,07, 0,21)                    | 0,05 (–0,02, 0,13)                  |
| Основной анализ, 25-летний лаг                                                                                                           | 0,14 (0,06, 0,22)                    | 0,05 (–0,02, 0,14)                  |
| Основной анализ, 30-летний лаг                                                                                                           | 0,18 (0,09, 0,28)                    | 0,06 (–0,02, 0,15)                  |
| Основной анализ без поправки на курение и употребление алкоголя, 0-летний лаг                                                            | 0,15 (0,10, 0,22)                    | 0,06 (< 0, 0,14)                    |
| Дополнительная стратификация (0-летний лаг):                                                                                             |                                      |                                     |
| Гипертензия                                                                                                                              | 0,14 (0,08, 0,20)                    | 0,04 (–0,02, 0,13)                  |
| ИМТ                                                                                                                                      | 0,15 (0,09, 0,22)                    | 0,08 (0,01, 0,18)                   |
| Доза внутреннего облучения на печень                                                                                                     | 0,10 (0,04, 0,17)                    | 0,06 (< 0, 0,15)                    |
| Ограничение периода наблюдения проживанием в Озерске                                                                                     | 0,14 (0,08, 0,21)                    | 0,09 (< 0, 0,21)                    |
| Также поправка на дозу внутреннего облучения на печень                                                                                   | 0,10 (0,04, 0,17)                    | 0,19 (0,07, 0,36)                   |
| Также поправка на индекс курения                                                                                                         | 0,13 (0,07, 0,20)                    | 0,08 (–0,01, 0,20)                  |
| Анализ, ограниченный работниками (0-летний лаг):                                                                                         |                                      |                                     |
| Мужчины                                                                                                                                  | 0,18 (0,11, 0,27)                    | 0,05 (–0,02, 0,13)                  |
| Женщины                                                                                                                                  | 0,03 (–0,06, 0,14)                   | 0,05 (–0,10, 0,30)                  |
| Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами                                                                                       | $p_1 = 0,02$                         | $p_1 > 0,50$                        |
| Достигнутый возраст (0-летний лаг):                                                                                                      |                                      |                                     |
| < 50                                                                                                                                     | 0,14 (0,05, 0,26)                    | –0,12 (na, 0,11)                    |
| 50–59                                                                                                                                    | 0,10 (0,02, 0,20)                    | –0,07 (na, 0,10)                    |
| 60–69                                                                                                                                    | 0,22 (0,08, 0,40)                    | 0,10 (–0,01, 0,26)                  |
| 70+                                                                                                                                      | 0,19 (–0,01, 0,50)                   | 0,08 (–0,02, 0,23)                  |
| Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста                                                        | $p_2 > 0,50$                         | $p_2 = 0,13$                        |
| Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту                                                                               | $p_3 = 0,28$                         | $p_3 = 0,01$                        |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИОР/Гр – избыточный относительный риск на единицу дозы, Гр – грей, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, л – лет, na – не доступно,  $p_1$  – критерий на гетерогенность между мужчинами и женщинами,  $p_2$  – критерий на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста,  $p_3$  – критерий на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту.

Риск заболеваемости и смертности от ИБС увеличивался с увеличением суммарной дозы внешнего облучения. Статистически значимые ОР заболеваемости ИБС были обнаружены у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах 1,5–2,0, 2,0–3,0 и 3,0–4,0 Гр (ОР = 1,16; 95 % ДИ: 1,00, 1,30. ОР = 1,31; 95 % ДИ: 1,13, 1,52 и ОР = 1,34; 95 % ДИ: 1,04, 1,71 соответственно), по сравнению с теми, кто подвергся внешнему облучению в дозе < 0,1 Гр. Статистически значимый ОР смертности от ИБС выявлен только у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарных дозах 2,0–3,0 Гр, (ОР = 1,24 95 % ДИ: 1,00; 1,53). Кроме этого, при категориальном анализе выявлен пониженный ОР смертности от ИБС у работников, подвергшихся внешнему облучению в суммарной дозе 0,2–0,5 Гр, по сравнению с теми, кто подвергся внешнему облучению в суммарной дозе < 0,1 Гр ( $p < 0,05$ ).

В результате анализа обнаружена линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/Гр составил 0,14 (95 % ДИ: 0,09, 0,21). Использование различных периодов лагирования, введение поправок на дополнительные нерадикационные факторы, а также исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя практически не влияли на полученный результат. ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости ИБС незначительно снижался после введения поправки на дозу внутреннего альфа-облучения, но оставался статистически значимым (0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Риск заболеваемости ИБС у мужчин

был значительно выше по сравнению с женщинами ( $p = 0,02$ ). Не обнаружено модификации риска в зависимости от достигнутого возраста ( $p > 0,5$ ).

Не выявлено зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения (линейная модель); ИОР/Гр = 0,05 (95 % ДИ: –0,02, 0,12). Использование различных периодов лагирования, исключение поправки на статус курения и употребление алкоголя, введение дополнительных поправок на нерадикационные факторы (АГ, ИМТ) и дозу внутреннего альфа-облучения не влияли на полученный результат.

Не выявлено модификации риска смертности от ИБС в зависимости от пола ( $p > 0,5$ ) и достигнутого возраста ( $p = 0,13$ ); однако, ИОР/Гр увеличивался с увеличением достигнутого возраста (лог-линейный тренд,  $p = 0,004$ ). Рис. 3 показывает сравнение между рисками заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения.

#### **Внутреннее альфа-облучение: риск заболеваемости и смертности от ИБС**

Результаты анализа ОР заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени, а также ИОР/Гр подробно представлены в табл. 5 и 6.

Категориальный анализ показал, что ОР заболеваемости и смертности от ИБС увеличивались с увеличением суммарной дозы внутреннего облучения от инкорпорированного плутония. Статистически значимые оценки ОР смертности от ИБС при внутреннем альфа-облучении обнаружены во всех дозовых категориях по сравнению с референс-категорией (0–0,025 Гр), в то время как статистически значимый ОР заболеваемости ИБС обнаружен лишь у работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарных поглощенных в печени дозах более 1,0 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимся облучению в дозах < 0,025 Гр.

Выявлена линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр = 0,30 (95 % ДИ: 0,10, 0,59). ИОР/Гр смертности от ИБС увеличивался с увеличением лаг-периода; исключение поправки на статус курения и употребления алкоголя не влияли на полученный результат. Включение поправки на АГ или ИМТ приводило к увеличению ИОР/Гр, в то время как поправка на индекс курения (вместо статуса курения) приводила к снижению оценки риска, но риск по-прежнему оставался статистически значимым. Введение поправки на дозу внешнего облучения приводило к снижению оценки ИОР/Гр для смертности от ИБС (0,21; 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

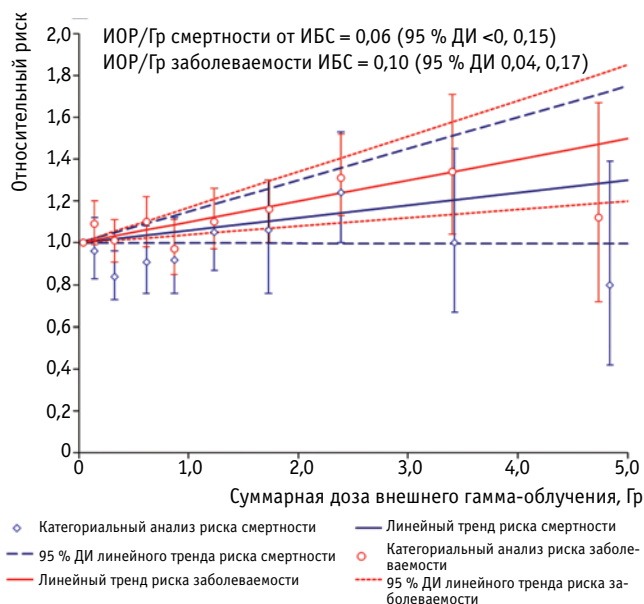


Рис. 3. Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

Таблица 5

**ОР заболеваемости и смертности от ИБС для различных категорий суммарных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в печени**

| Суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени (диапазон, Гр) | Заболеваемость ИБС                                                          |               |               |                   | Смертность от ИБС                                                           |               |               |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|
|                                                                                | Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени, Гр | Человеко-годы | Число случаев | ОР (95 % ДИ)      | Средняя суммарная поглощенная доза внутреннего альфа-облучения в печени, Гр | Человеко-годы | Число смертей | ОР (95 % ДИ)      |
| [0–0,025)                                                                      | 0,007                                                                       | 135 456       | 1452          | 1                 | 0,008                                                                       | 153 420       | 177           | 1                 |
| [0,025–0,05)                                                                   | 0,036                                                                       | 27 233        | 686           | 1,03 (0,92, 1,16) | 0,036                                                                       | 39 292        | 180           | 1,43 (1,12, 1,83) |
| [0,05–0,1)                                                                     | 0,071                                                                       | 20 356        | 592           | 1,06 (0,94, 1,20) | 0,071                                                                       | 31 119        | 182           | 1,80 (1,39, 2,34) |
| [0,1–0,25)                                                                     | 0,157                                                                       | 18 436        | 670           | 1,11 (0,98, 1,26) | 0,159                                                                       | 31 241        | 186           | 1,43 (1,09, 1,89) |
| [0,25–0,50)                                                                    | 0,345                                                                       | 6 930         | 311           | 1,18 (0,99, 1,38) | 0,348                                                                       | 13 618        | 94            | 1,68 (1,21, 2,34) |
| [0,50–1,00)                                                                    | 0,691                                                                       | 3 314         | 140           | 1,23 (0,98, 1,53) | 0,692                                                                       | 6 796         | 62            | 2,20 (1,50, 3,25) |
| ≥ 1,00                                                                         | 3,234                                                                       | 3 237         | 147           | 1,37 (1,08, 1,74) | 3,085                                                                       | 7 164         | 56            | 1,93 (1,24, 2,99) |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — относительный риск, Гр — грей, ДИ — доверительный интервал

Анализ риска смертности от ИБС в зависимости от пола показал, что оценки ИОР/Гр были примерно одинаковы для обоих полов ( $p > 0,5$ ), но ИОР/Гр статистически значимо зависел от достигнутого возраста ( $p = 0,016$ ).

При анализе выявлена линейная зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени; ИОР/Гр = 0,07 (95 % ДИ: 0,01, 0,14). ИОР/Гр для заболеваемости ИБС существенно повышался с увели-

Таблица 6

**Риск заболеваемости и смертности от ИБС в зависимости от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени, ИОР/Гр (95 % ДИ)**

| Анализ                                                                                                                                       | Заболеваемость ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ) | Смертность от ИБС, ИОР/Гр (95 % ДИ) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Основной анализ, 0-летний лаг                                                                                                                | 0,07 (0,01, 0,14)                    | 0,30 (0,10, 0,59)                   |
| Основные анализы, в которых первым $x$ лет с момента начала облучения было присвоено значение «нулевой дозы» при лагировании доз на $x$ лет: |                                      |                                     |
| Основной анализ, 5-летний лаг                                                                                                                | 0,08 (0,01, 0,17)                    | 0,36 (0,13, 0,69)                   |
| Основной анализ, 10-летний лаг                                                                                                               | 0,10 (0,01, 0,22)                    | 0,38 (0,12, 0,75)                   |
| Основной анализ, 15-летний лаг                                                                                                               | 0,14 (0,02, 0,30)                    | 0,40 (0,12, 0,81)                   |
| Основной анализ, 20-летний лаг                                                                                                               | 0,18 (0,01, 0,40)                    | 0,42 (0,11, 0,89)                   |
| Основной анализ, 25-летний лаг                                                                                                               | 0,24 (–0,01, 0,59)                   | 0,45 (0,09, 1,00)                   |
| Основной анализ, 30-летний лаг                                                                                                               | 0,20 (na, 0,72)                      | 0,49 (0,07, 1,16)                   |
| Основной анализ без поправки на курение и употребление алкоголя, 0-летний лаг                                                                | 0,06 (0,01, 0,13)                    | 0,27 (0,09, 0,54)                   |
| Дополнительная стратификация (0-летний лаг):                                                                                                 |                                      |                                     |
| Гипертензия                                                                                                                                  | 0,07 (0,01, 0,16)                    | 0,38 (0,14, 0,75)                   |
| ИМТ                                                                                                                                          | 0,07 (0,01, 0,15)                    | 0,41 (0,15, 0,80)                   |
| Доза внутреннего облучения на печень                                                                                                         | 0,02 (na, 0,10)                      | 0,21 (0,01, 0,58)                   |
| Ограничение периода наблюдения проживанием в Озёрске                                                                                         | 0,07 (0,01, 0,14)                    | 0,28 (0,06, 0,59)                   |
| Также поправка на дозу внутреннего облучения на печень                                                                                       | 0,02 (na, 0,10)                      | 0,20 (na, 0,59)                     |
| Также поправка на индекс курения                                                                                                             | 0,07 (0,01, 0,15)                    | 0,23 (0,03, 0,53)                   |
| Анализ ограниченный работниками (0-летний лаг):                                                                                              |                                      |                                     |
| Мужчины                                                                                                                                      | 0,20 (0,07, 0,36)                    | 0,30 (0,05, 0,68)                   |
| Женщины                                                                                                                                      | 0,02 (–0,02, 0,09)                   | 0,29 (0,02, 0,83)                   |
| Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами                                                                                           | $p_1 = 0,02$                         | $p_1 > 0,50$                        |
| Достигнутый возраст (0-летний лаг):                                                                                                          |                                      |                                     |
| < 50                                                                                                                                         | 0,01 (na, 0,13)                      | 0,50 (na, 8,53)                     |
| 50 – 59                                                                                                                                      | 0,12 (0,02, 0,26)                    | 3,88 (1,25, 10,06)                  |
| 60 – 69                                                                                                                                      | 0,11 (–0,03, 0,33)                   | 0,15 (na, 0,59)                     |
| 70+                                                                                                                                          | –0,04 (na, 0,26)                     | 0,20 (> 0, 0,55)                    |
| Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста                                                            | $p_2 = 0,39$                         | $p_2 = 0,01$                        |
| Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту                                                                                   | $p_3 > 0,50$                         | $p_3 = 0,02$                        |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИОР/Гр — избыточный относительный риск на единицу дозы, Гр — грей, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, л — лет, na — не доступно,  $p_1$  — критерий на гетерогенность между мужчинами и женщинами,  $p_2$  — критерий на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста,  $p_3$  — критерий на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту.

чением лаг-периода, но не зависел от введения дополнительных поправок на индекс курения (вместо статуса курения), АГ, ИМТ. Однако при включении дополнительной поправки на дозу внешнего гамма-облучения ИОР/Гр внутреннего облучения для заболеваемости ИБС снижался и становился неопределенным (0,02; 95 % ДИ: n/a, 0,10). Были обнаружены значительные статистически значимые различия ИОР/Гр для заболеваемости ИБС между мужчинами и женщинами ( $p = 0,01$ ); статистически значимые оценки риска заболеваемости ИБС обнаружены только у мужчин. Риск заболеваемости ИБС при внутреннем альфа-облучении не зависел от достигнутого возраста ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Это исследование продолжает предыдущие исследования риска заболеваемости и смертности от ИБС в когорте работников ПО «Маяк». Когорта [8] была увеличена за счет работников, впервые нанятых на предприятие между 1973 и 1982 гг. (3521 человек) и подвергшихся пролонгированному облучению с более низкой мощностью дозы по сравнению с работниками, впервые нанатыми на предприятие ранее [5]. Расширение когорты вместе с увеличением периода наблюдения (на 3 года) позволило увеличить статистическую мощность исследования в области низких доз (100–200 мГр). Общее число случаев ИБС в расширенной когорте увеличилось на 1006, а смертей от ИБС — на 291, но, несмотря на это, исследование смертности до сих пор имеет меньшую статистическую мощность по сравнению с исследованием заболеваемости (7225 случаев против 2848 смертей).

В других исследованиях болезней системы кровообращения, включая ИБС и ЦВЗ, было показано, что лежащий в их основе атеросклероз является многофакторным заболеванием, которое может развиваться под воздействием ряда внутренних и внешних факторов. Как и ожидалось, нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, курение, алкоголь, гипертензия, ИМТ и др.) являются факторами, оказывающими влияние на заболеваемость и смертность от ИБС в изучаемой когорте [8]. Впервые в исследовании риска ИБС в когорте работников ПО «Маяк» использовалась количественная информация по курению (индекс курения). Результаты продемонстрировали статистически значимую зависимость повышения риска заболеваемости и смертности от ИБС с увеличением индекса курения.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с результатами других подобных исследований [17–26]. Так, ИОР/Гр для смертности от ИБС при внешнем облучении, полученные в нашем исследовании, хорошо согласуются с результатами, полу-

ченными в исследовании японской когорты лиц, выживших после атомных бомбардировок, LSS-когорты [17, 18]. Статистически значимый ИОР/Гр для смертности от ИБС был обнаружен в когорте работников британского предприятия атомной промышленности BNFL [19], но оценка риска была в несколько раз выше по сравнению с оценкой риска, полученной в настоящем исследовании когорты работников ПО «Маяк». В других исследованиях не выявлено статистически значимых зависимостей риска смертности от ИБС от дозы внешнего облучения [20–23].

Оценка ИОР/Гр для заболеваемости ИБС при внешнем облучении, полученная в настоящем исследовании, не согласуется с результатами исследования когорты LSS [24]. В то же время риск заболеваемости ИБС у мужчин (ИОР/Гр = 0,14; 95 % ДИ: 0,07, 0,23) согласуется с результатами, исследования когорты ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (мужчины) [25]. Но при этом оценка риска заболеваемости ИБС в когорте работников ПО «Маяк» была ниже примерно в 3 раза и более близка к оценке риска заболеваемости хронической формой ИБС (код МКБ–9 414.0) (ИОР/Гр = 0,20; 95 % ДИ: –0,23, 0,63). Сравнение результатов настоящего исследования и результатов исследования Simonetto et al., 2014 [7], в котором была применена другая методология анализа данных когорты ПО «Маяк», показало, что оценки риска заболеваемости и смертности от ИБС согласуются между собой.

Главным преимуществом настоящего исследования является наличие информации как о заболеваемости (для 96 % членов когорты), так и о смертности (96 % от всех умерших). Все работники изучаемой когорты перед наймом на ПО «Маяк» проходили предварительное медицинское обследование. В течение последующих (> 60) лет проводилось регулярное (не менее 1 раза в год) медицинское наблюдение за членами когорты до даты смерти или момента их выезда из города. Для преобладающего большинства членов когорты (93 %) собрана информация об основных нерадиационных факторах, оказывающих влияние на заболеваемость и смертность от ИБС. Кроме этого, проводится регулярный контроль качества первичных данных, а также информации, хранящейся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» [9]. Первичные медицинские документы (медицинские карты, истории болезни, протоколы аутопсий), хранящиеся в архиве, позволяют провести верификацию интересующего заболевания и причин смерти. В частности, благодаря большому проценту проведенных аутопсий (53 %) среди работников, умерших в Озерске, проведена верификация клинических диагнозов.



Одним из основных преимуществ когорты работников ПО «Маяк» являются индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего гамма-облучения практически для всех членов изучаемой когорты (99,5 %).

С другой стороны, у настоящего исследования есть некоторые слабые стороны: отсутствие у преобладающего большинства работников (около 70 %) измерений альфа-активности плутония в биологических образцах, а также неопределенности самих измерений и параметров, включенных в биокинетическую и дозиметрическую модели, что, естественно, приводит к существенным неопределенностям оценок поглощенных доз внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония. Тем не менее, дозиметрическая система работников ПО «Маяк» регулярно обновляется и совершенствуется, и в будущем оценки рисков могут быть скорректированы после получения доступа к новым уточненным дозам внутреннего альфа-облучения (MWDS–2013).

Подавляющее большинство случаев ИБС, включенных в настоящий анализ, — это случаи коронарного атеросклероза (МКБ-10: I25.1). Атеросклероз — это системный процесс с длительным периодом развития, многофакторное заболевание, на развитие которого влияют генетические, биологические и средовые факторы. Ионизирующее излучение можно считать одним из факторов окружающей среды, который приводит к развитию атеросклероза в различных сосудах (коронарных, церебральных, почечных артериях, артериях конечностей и т.д.).

Было показано, что такие механизмы, как дисфункция эндотелия, воспаление, оксидативный стресс, изменения коагуляции и активности тромбоцитов, повреждения ДНК, старение клеток, могут участвовать в развитии радиационно-индуцированных эффектов при облучении в дозах  $> 2$  Зв. В тоже время, в обзоре Little et al. [26, 27] и Borghini [28] была выдвинута гипотеза о том, что биологические механизмы радиационно-индуцированных эффектов при умеренных и малых дозах отличаются от механизмов при высоких дозах облучения (например, во время лучевой терапии). Но, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в последнее десятилетие, механизмы развития атеросклероза и его осложнений при облучении в малых и умеренных дозах пока неясны.

Научный комитет по действию атомной радиации ООН рекомендует продолжить исследования не только по оценке риска неопухолевых эффектов (и в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний), но и изучение механизмов развития этих эффектов [29].

## Заключение

Результаты исследования когорты работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, показали, что риск заболеваемости ИБС увеличивается с увеличением суммарной дозы внешнего гамма-облучения после поправки на нерадикационные факторы и дозу внутреннего облучения; (ИОР/Гр = 0,10; 95 % ДИ: 0,04, 0,17). Риск заболеваемости ИБС у мужчин был в 6 раз выше по сравнению с женщинами ( $p = 0,02$ ). Не выявлено статистически значимой зависимости риска смертности от ИБС от суммарной дозы внешнего гамма-облучения после введения поправки на нерадикационные факторы и дозу внутреннего облучения (ИОР/Гр = 0,06; 95 % ДИ:  $< 0, 0,15$ ).

Не определена зависимость риска заболеваемости ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения в печени после поправки на нерадикационные факторы и дозу внешнего облучения (ИОР/Гр = 0,02; 95 % ДИ: n/a, 0,10). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость риска смертности от ИБС от суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-излучения в печени после поправки на нерадикационные факторы и дозу внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр = 0,21; 95 % ДИ: 0,01, 0,58).

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с результатами исследования японской когорты LSS и исследований других когорт, подвергшихся профессиональному и техногенному облучению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад экспертов ВОЗ. — Женева: ВОЗ. 2008; 76 с.
2. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 1. С. 5–10.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. 2009, Т. 12. № 6. С. 3–7.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.
5. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958 // Radiat. Res. 2010. № 174. P. 155–168.
6. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed

- at the Mayak PA in 1948–1972 // *Health Phys.* 2012. Vol. 103. № 1. P. 3–14.
7. Simonetto C., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: Latency of incidence risk after radiation exposure // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 5. P. e96309.
  8. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Risk of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Workers Dosimetry System 2008 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2014. Vol. 53. № 2. P. 469–477.
  9. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The “Clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization // *Health Phys.* 2008. № 94. P. 449–458.
  10. Российская Федерация. Законы. Федеральный закон о персональных данных: от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ // Российская газета. Федеральный выпуск 4131 от 29.07.06.
  11. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the cohort of workers at the Mayak nuclear complex // *Radiat. Res.* 1999. Vol. 152. № 4. P. 352–63.
  12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. В 3 т. Том 1. — М.: Медицина, 1995, 698 с.
  13. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al. External Dosimetry Reconstruction for Mayak Workers. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. URL: [http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP\\_Special\\_Sessions/2010\\_Salt\\_Lake\\_City/pm-1.pdf](http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf). 2010 (дата обращения 10.12.2010).
  14. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS–2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine // *Health Phys.* 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
  15. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. EPCURE Users Guide. — Seattle, WA: Hirosoft, 1993, 330 pp.
  16. Немцов А.В., Терехин А.Т. Сердечно-сосудистая смертность и потребление алкоголя в России // *Профилактическая медицина*. 2008. № 3. С. 25–30.
  17. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiat. Res.* 2012. № 178. P. AV146–AV172.
  18. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. b5349.
  19. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. P. 506–518.
  20. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers // *Int. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 36. P. 1126–1135.
  21. Muirhead C.R., O’Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 100. P. 206–212.
  22. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2013. Vol. 70. P. 630–638.
  23. Zablotska L.B., Little M.P., Cornett R.J. Potential increased risk of ischemic heart disease mortality with significant dose fractionation in the Canadian Fluoroscopy cohort study // *Amer. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 179. № 1. P. 120–131.
  24. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al. Non-cancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 161. P. 622–632.
  25. Ivanov V., Maksioutov M.A., Chekin S.Y. et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // *Health Phys.* 2006. Vol. 90. P. 199–207.
  26. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks and their possible mechanisms // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. Vol. 49. № 2. P. 139–153.
  27. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. Vol. 52. № 4. P. 435–449.
  28. Borghini A., Gianicolo E.A.L., Picano E., Andreassi M.G. Ionizing radiation and atherosclerosis: Current knowledge and future challenges // *Elsevier*. 2013. № 230. P. 40–47.
  29. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. — United Nations: New York. 2008.

Поступила: 13.01.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**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). POSSIBLE CONTRIBUTION OF FACTORS OF DIAGNOSIS, 'AGGRESSIVE SURGERY', RADIATION, AND AGE**

**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). Возможный вклад факторов диагностики, «агрессивной хирургии», облучения и возраста**

**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*

**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, выявленные оценки, время после чернобыльской аварии*

*In memory of Professor  
Samuel Yarmonenko  
(1920–2011)*

**Introduction**

Earlier, in 1990–1991, finding in Belarus of first child thyroid cancer cases after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant [1] led initially to the assertions of

the epidemic nature of such tumors after the incident [1]<sup>1</sup>, to the absolutisation of screening effect, and to denial of association between radiation and thyroid cancer in general (see Ref. [3]). Until that time the duration of the latent period, according to basic studies, was considered to be much longer (in the pooled-analysis [4] maximum

<sup>1</sup> “...it was postulated that ‘these thyroid cancers might represent the beginning of an epidemic’ ” [2].

frequency of thyroid cancer was 15–19 years after the radiation exposure). But the further diagnosis of new cases of thyroid cancer in children who were residents of contaminated areas (Belarus, and then Ukraine and Russia [2, 3]), removed any doubts about the association (connection) with radiation. This conclusion is generally acknowledged by international authorities [2, 5–7]. But the question remains about the magnitude of this association, because thyroid cancer is associated not only with the irradiation exposure but also with other causes. Uncertainties in the risk assessment of radiogenic cancers [8], particularly for thyroid cancer after the accident may be due to the following factors:

(a) In addition to the low basal frequency of childhood thyroid cancer as a whole [5, 9], in the republics of the Soviet Union before the Chernobyl accident there were difficulties with the assessment of the relevant values. Uncertainties were explained by the fact that graph of thyroid cancer statistical reporting was included in a section “other solid tumors” [5, 10]). Thus, the frequency of thyroid cancer before the accident remained unknown, but the relevance of data for other countries was limited by the influence of the ethnic factor, as evidenced by the special comparative studies [2, 11, 12].

(b) When trying to identify the dose–effect relationship there were uncertainties in the dosimetry data of both internal (due to radioactive iodine) and external exposure in contaminated regions [2, 5, 10, 13–15]. The effect of “recall bias” was also possible at the interview regarding the frequency of use of radioiodine-contaminated milk after the accident, use of local products, etc. [5].

(c) Application of new diagnostic methods of thyroid cancer coincided with the period after the Chernobyl accident. With the help of ultrasound and fine-needle aspiration biopsy it was possible to detect small tumors, i.e. microcarcinomas and occult carcinomas, which could not be detected earlier [2, 3, 5, 16–18]. This allowed revealing thyroid cancer at the early stages than before the incident were recorded [2, 3, 6]. This rule applies not only to the Chernobyl accident. For example, in recent decades, an increasing frequency of thyroid cancer in Switzerland [19] and other countries [4, 20] is also thought to be attributed to this factor. For the most contaminated regions of Belarus and Ukraine, the introduction of new diagnostic methods led to an increase in the registration rate of thyroid cancer in the 1988–1999 with a factor of 3, and for the other regions of Ukraine with the factor 2 [5, 16, 21].

(d) There are also uncertainties in the accurate diagnosis of thyroid cancer. During a period of 1974–1988 WHO revised histological criteria for thyroid cancer, resulting in tumor previously considered follicular become

considered as papillary (for a review see [19]). A lack of qualified pediatric oncologists should also be noted, as it was mentioned in [18] with reference to leading Russia pediatric oncologist. As noted in [3], “almost all the thyroid nodules in children, regardless of their sizes were considered as potentially malignant neoplasms” (this is the “ascertainment bias” [16]).

(e) Investigation bias was also possible due to more frequent and thorough examination of individuals from the contaminated regions and/or with suspected on radiation exposure [16]. This bias is applied for the residents of areas affected after the Chernobyl accident [5, 18, 22, 23], and for the liquidators [2, 5, 22]. Similarly, when examining persons from the affected regions to non-thyroid reasons, health workers and physicians could simultaneously on their own initiative examine the thyroid in these persons (“diagnostic suspicion bias”) [5].

(f) The screening effect is widely known, and it clearly noticeable in cases of thyroid cancer. For example, in [4, 24] a sevenfold increase of thyroid cancer incidence in the exposed patient cohort from the USA was explained by this factor. There are other such examples [25]. Screening allows to detect asymptomatic tumors, and as a consequence causes a sharp increase in thyroid cancer statistics, leading to a reduction of latent period. Indirectly, this is reflected by the low mortality among surgically treated patients (0.3–0.6 %) [2]. On the other hand, in [22, 26] authors have demonstrated that the screening effect appeared only in relatively short-term studies of thyroid cancer incidence (3–5 years; the factor 1.4–1.9), while in long-term studies this phenomenon disappears. Depending on the possible scenario model the value of screening effect for the victims after the accident territories of Ukraine is estimated at 1.0 and 2.5 [27]. According to UNSCEAR 2000 [2], international screening programs in the contaminated after the Chernobyl accident areas did not contribute significantly themselves to the increase in the incidence of thyroid cancer, but accompanying factors (more advanced diagnostics and a variety of subjective biases) could have an impact.

(g) Overestimation effect because of overdiagnosis could be a result of all the mentioned factors. This phenomenon was characteristic not only for the Chernobyl etiology tumors [18, 23] but also, for example, for a permanent increase in the frequency of thyroid cancer in the United States, which was not accompanied by increased mortality [28]. The essence of this phenomenon lies in the identification of more sub-clinical forms of the occult carcinomas [28].

(h) Overestimation could lead to “aggressive surgical approach” in the 1990s, resulting in that almost all thyroid nodules in children from the affected regions

were considered as potentially malignant and removed surgically [3, 18]. As noted in [3], “Appearance of ‘aggressive surgery’ term has reason behind it. Aggressive surgery also contributed to reduction of minimal latency period.”

(i) Particularly for the countries from the former Soviet Union we can not forget also the factor of iodine deficiency, which could lead to an increased risk of thyroid cancer due to relatively high doses on this body organ [2, 5, 6, 29, 30]. There are facts of iodine deficiency and endemic goiter in the affected regions of Belarus [31], Ukraine [32], and Russia [33].

The search for new facts, even indirect, that may shed light on the extent of radiation attribution for childhood thyroid cancer after the accident, continues to be relevant in the present because the dose for the induction of these cancers are likely to be the lowest among other solid cancers [2, 4, 35–38]. The aim of the present study is to find these facts in the field of molecular epidemiology of thyroid cancer after the Chernobyl incident. Our pooled-analysis is devoted to assessing the frequency of *RET/PTC* gene rearrangements<sup>2</sup> in papillary thyroid carcinomas sporadic and radiogenic etiology for contingents from different continents of the world depending on the time after the Chernobyl accident.

Different studies with similar design, revealing a trend of reducing of *RET/PTC* frequency with increasing time after the Chernobyl accident were performed early by other authors [45–47] (attempt to analyze corresponding published data are also known [48–51]). But these studies were local in nature, and in some cases interpretation of the results is questionable [45, 46]<sup>3</sup>. However, decrease of *RET/PTC* frequency in carcinomas depending on the time after irradiation has been shown for the victims of the atomic bombings [52, 53].

But similar trends for *RET/PTC* frequency in thyroid tumors in the past decade have been demonstrated for Italy [54, 55] and the USA [56], that is for countries to a lesser degree affected by the Chernobyl emissions [57].

<sup>2</sup> *RET/PTC* gene rearrangements are generated as a result of formation, due to chromosomal translocations and inversions, chimeric constructs between the tyrosine kinase domain of *RET* gene and fragments of different donor genes. The result is a structurally modified form of proto-oncogene *RET*, the expression of which leads to overproduction of *RET/PTC*-oncoproteins having constant tyrosine phosphorylation activity. The latter is believed to play a role in initiation/promotion of the papillary thyroid carcinoma. Previously, *RET/PTC* assumed the role of a molecular marker of radiogenic thyroid tumors, but much of the data showed the ambiguity of the situation [5, 39–44]. *RET/PTC* are probably the most studied gene and/or chromosomal changes in thyroid tumors (more than 200 publications on the molecular epidemiology of mid-2015 [44]).

<sup>3</sup> The authors did not study *RET/PTC* frequency in carcinomas of residents of various regions affected after the Chernobyl accident, but, in fact, they estimated the frequency of themselves carcinomas in the regions.

While the phenomenon in first source was attributed to the Chernobyl accident [54], in the second source the effect was attributed to a decrease in the level of US medical radiation doses from decade to decade [56]<sup>4</sup>. These explanations can not be considered satisfactory (see also below).

As a result, the reasons for the fall of *RET/PTC* frequency in the aftermath of the Chernobyl accident (with a parallel increase of *BRAF* gene mutations frequency [43, 54–56]) in papillary thyroid carcinomas are not clear, and, most importantly, it is unclear whether this trend is associated with objective, rather than subjective factors. It is known that in the occult carcinoma and microcarcinoma *RET/PTC* frequency higher than in mature tumors [59–62], in connection with which there may be mentioned the possibilities discussed above “aggressive surgery” leads to the removal of the earlier forms of carcinomas [3, 18]. Since the phenomenon first was to take place in the most contaminated after the Chernobyl accident regions, it seems appropriate to compare the chronological dynamics of changes in the *RET/PTC* frequency in carcinomas in different regions of the world to varying degrees affected by the incident.

## Material and Methods

### “Database” on the molecular epidemiology of *RET/PTC* and the studied parameters

We published characteristics of completed base of sources (“Database”) on the molecular epidemiology of *RET/PTC* in sporadic and radiogenic thyroid carcinoma previously in [63]. At the end of 2014 the base contained, apparently, about 100 % of all possible reports on the topic (197 works<sup>5</sup>), while more than 90 % is represented by the original papers. Data collection was carried out during a period of more than one year.

For previous pooled-analysis [63] and in present paper only studies of papillary thyroid carcinomas, i.e., the form of thyroid cancer with the strongest association with irradiation [40–43, 63, 64], and works with the detection of *RET/PTC* mainly by PCR at various modifications [63] are included.

As in our previous work [63], were used the frequencies of the two main types of rearrangements (*RET/PTC1* and *RET/PTC3*), as well as *RET/PTC* frequency in total (i.e., the sum of all types of rearrangements studied in a particular work) as the main parameters. When analyzing carcinomas with multiple

<sup>4</sup> This assumption is questionable, since the well-known fact the steady increase in the intensity of medical exposure in all developed countries [58] (including accumulated annual doses: UNSCEAR 2008 [58]; figures VIII, IX, table 7, etc.).

<sup>5</sup> By mid-2015 it was added only single relevant sources.

rearrangements as a parameter of *RET/PTC* frequency in total, we accounted a total number of tumors with rearrangements on the entire pool of carcinomas in the cohort, but not the frequency of rearrangements on the entire pool of carcinomas (see rationale in [63]<sup>6</sup>).

For the analysis from the database following parameters included in works were extracted: the output of the paper with the year of its publication, geographic region of investigated population, the mean/median age of cohort (or its age range)<sup>7</sup>, the number of carcinomas studied and the number of identified *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, and *RET/PTC* in total for calculating the frequency of these parameters.

### ***Characterization of pooled-analysis of data***

The type of analysis, conducted in this study, combining data from a sum of sources, is a pooled-analysis that differs from meta-analysis type. Meta-analysis, as a rule, is a summation with the specific approaches which included the sources weighing, and then statistical analysis of the final results of individual studies, while the pooled-analysis operates with a set of raw primary data of each work (see in the guidelines [65–67]). In both cases determination of heterogeneity degree for number of variations is performed before to choose a statistical model for the summation. Depending on the latter parameter received it is possible to combine the data in two models: “Fixed effect model” and “Random effect model” [65–67]. Sometimes the model of “simple pooling data”, i.e., the calculation of the frequency index in simple proportion was used [68].

In some cases, pooled-analysis, like meta-analysis, provides an initial “weighing” of sources before combining. For example, in pooled-analysis [4] authors used weighing in accordance with the reciprocal of the variances. In other cases, this step is not carried out (for example, a large-scale worldwide study of the chromosomal aberrations frequency by pooled-analysis [69]).

The program we used for meta-analysis (see below.) weighing of variants according to specified criteria can be carried where necessary out automatically.

### ***Statistical analysis and presentation of results***

Our approach involved combining of the raw primary data from individual publications, which were grouped chronologically according to five-year periods after the Chernobyl accident, based on the year of publication of

the paper<sup>8</sup>. Each group of data<sup>9</sup> for a particular five-years period was checked for heterogeneity. In the case of non-homogeneity for calculation the Random effect model was used, and in the case of homogeneity the Fixed effect model<sup>10</sup> was used. For some time-points there was only one work (noted below). In these cases, the calculation was carried out on the model of a simple proportion [63, 68].

Calculations of proportions, i.e., of *RET/PTC* frequency according to the above statistical models, Odds ratios, 95 % CI, the comparison of Odds ratio for groups by using of two-tailed Fisher’s exact test and Pearson’s  $\chi^2$  test, and the study of strata heterogeneity by  $\chi^2$  test based on the *H* index and *I*<sup>2</sup> criterion [70] was performed using the program WINPEPI (J.H. Abramson, version 11.39).

Cochran–Armitage test for *p*-trend was applied using XLSTAT (version 2015.3.01.19349).

Analysis of the data by regression and the calculation of correlation coefficients and their statistical significance were performed using the software Statistica (version 10). Plotting was carried out also using this software.

### ***Conflict of interest and the possibility of subjective biases***

Conflict of interest and subjective preconditions were absent. The work carried out within the broader budget theme and was not supported by any other funding sources. The purpose of the work is only a passing and therefore premeditated biased are unlikely. The time frame when performing work was absent.

## **Results and Discussion**

### ***1. Dynamics of changes in RET/PTC frequency in papillary thyroid carcinoma of Chernobyl cohorts depending on the period after the Chernobyl accident***

Information for related analyzed sources can be found in our study [63]. Database at the beginning of 2015 included 30 studies, most devoted to the Chernobyl children cohorts, although in 6 papers adult cohorts, including liquidators [71] have also been studied. The time period is 20 years (from 1994 to 2014).

Fig. 1 shows *RET/PTC* frequencies in carcinomas of the named population depending on the five-year periods after the Chernobyl accident.

<sup>6</sup> Briefly, it is likely that multiple rearrangements within a single tumor may be linked due to external or internal causes: a lack of antioxidants, genomic instability, genetically determined defect in DNA repair and so forth [63].

<sup>7</sup> In the presence of such data in the publication or the ability to obtain them from the primary data.

<sup>8</sup> Dividing of carcinomas according to five-year periods hereinafter partly conditional as in some works the authors could study of stored frozen tumor earlier periods. But in most publications this information was not indicated, so we based only on the year of the publication.

<sup>9</sup> It consisted of *RET/PTC* frequency index and related to its 95 % Confidence Intervals (CI) for each work; calculation method see below.

<sup>10</sup> The homogeneity was found only for very small samples.

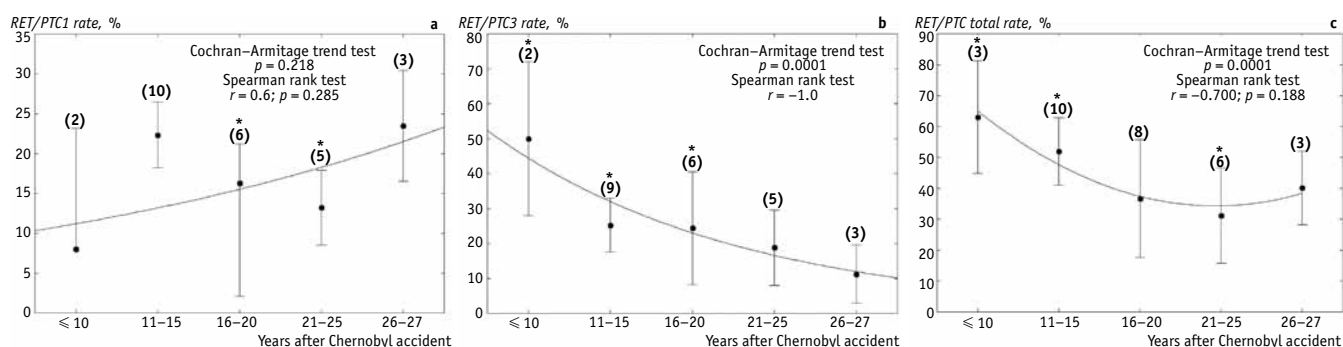


Fig. 1. The frequency *RET/PTC* in thyroid carcinomas in population affected by the Chernobyl accident according to the period after the incident. The abscissa submitted five year periods after the Chernobyl accident; the ordinate shows the frequencies of *RET/PTC1* (a), *RET/PTC3* (b) and *RET/PTC* in total (c), in %. Presented the value of the results of pooled-analysis and 95 % CI (if homogeneity of the sample per time point was obtained, the calculations of proportions were carried out using Fixed effect model, if sample was heterogeneous the calculation was carried out by Random effect model; see Section “Material and methods”). In the parentheses a number of studies on the time-point is presented; an asterisk reflects that the differences for Odds ratios are significant compared with the value for the last period ( $p$  varies from  $7.9 \times 10^{-6}$  to 0.018)

On the basis of the data presented in Fig. 1 we can say that the conclusions reached earlier by several authors for the local Chernobyl samples [45–47] (including reviews and review section of the studies [48–51]) in our pooled-analysis appears to be confirmed, that is, the level of *RET/PTC1* has some tendency to increase from the five-year period after the Chernobyl accident (for Cochran–Armitage trend test and Spearman rank correlation test, although in both cases not statistically significant, see. Fig. 1, a). For *RET/PTC3* and *RET/PTC* in total frequency index decreases, for Cochran–Armitage trend test it was obtained an inverse relationship from time with a very high significance in both cases ( $p < 0.0001$ ; Fig. 1, b, c). Spearman rank test also showed a high level for a significant inverse correlation with time for *RET/PTC3* frequency ( $r = -1.0$ ; Fig. 1, b), and a clear tendency to that for *RET/PTC* in total ( $r = -0.7$ ;  $p = 0.188$ ; Fig. 1, c).

It should be recalled that according to *in vitro*, *ex vivo* [5, 40, 41, 44, 51] and *in vivo* [63], namely *RET/PTC1* is most radiogenic rearrangements, and therefore it is expected to see a reduction of its frequency as temporary separation from the incident at Chernobyl. But this is clearly not observed (Fig. 1, a).

When analyzing dependencies shown in Fig. 1, the question may arise about the impact of confounding and subjective factors, such as more in-depth and extensive research frequency *RET/PTC* in the early periods of determination of more frequent thyroid carcinomas after the Chernobyl accident. This explanation, however, is not true. Fig. 2 shows the number of carcinomas per one work according to the five-year period after the incident, and

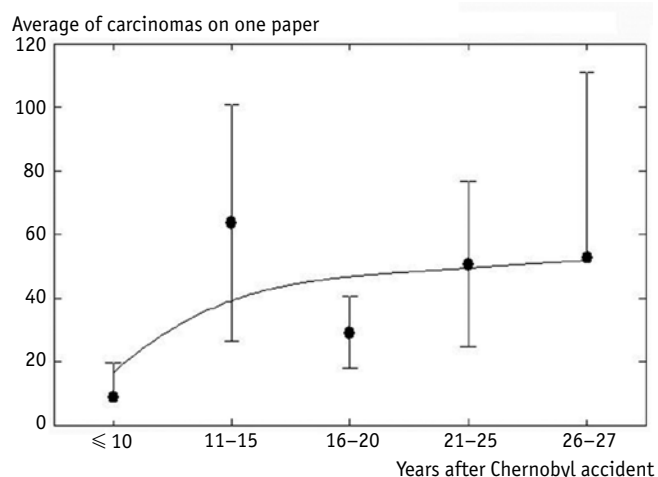


Fig. 2. Comparative scope of studies on *RET/PTC* frequency in Chernobyl cohorts thyroid carcinomas depending on the time after the accident.

On the abscissa a five-year period after the incident is represented; ordinate displays the average number of carcinomas studied for one work and 95 % CI

we can see that the scope of the study did not decrease significantly over time.

There raises a question about of the possible mechanisms for obtained chronological changes in indexes. A similar relationship was found for *RET/PTC* frequency in total in carcinomas of individuals affected by the atomic bombing, and a peak of about 20 years was marked (median was 22 years [52]) followed by a monotonic decrease [52, 53]. But also question arises about the specificity of these recent decades’ trends for irradiated cohorts?

## 2. Dynamics of changes in RET/PTC frequency in sporadic papillary thyroid carcinoma from different continents and regions of the world depending on the period after the Chernobyl accident

Our “database” (i.e., base of published sources) is characterized, as mentioned above, by apparently 100 % completeness of sources, allowed to separate publications by continents (list of works characteristics presented in [63]). The closest to the affected region of the Chernobyl accident, in addition to the territories of Belarus, Ukraine and Russia, is Europe. The European sample for sporadic carcinoma was largest among all analyzed groups in our study (63 works). A substantial amount of data has been accumulated also for the United States and Canada (25 works), and for the Asia-Pacific region (China, Taiwan, Japan, Korea, Hawaii, Australia, Tasmania, New Caledonia; a total of 24 publications). It is understood that the latter two groups, especially the Asia-Pacific, were the least affected by the Chernobyl fallout: thyroid doses estimated in UNSCEAR 1988 for such countries were small [57].

Fig. 3 shows the combined data for chronological trends of RET/PTC frequency indexes in different continents and regions depending on the five-year period after the Chernobyl accident, and Fig. 4 presents data which show that the extent of relevant studies on all continents, as in the case of the residents of Chernobyl (see above Fig. 2) does not decrease with time.

Fig. 3 shows that the time dependence for frequencies of RET/PTC3 and RET/PTC in total in carcinomas of the European population decreases, similarly to the curve for Chernobyl cohorts (Cf. Fig. 1, *b*, and Fig. 3, *b*, *c*). The high statistical significance on the Cochran–Armitage trend test ( $p < 0.0001$ ) and the obvious tendency to inverse correlation on Spearman rank test (for RET/PTC3 and RET/PTC in total, respectively,  $r = -0.8$ ;  $p = 0.104$  and  $r = -0.7$ ;  $p = 0.188$ ).

However, for RET/PTC1 unlike to the Chernobyl cohorts, the declining trend from the five-year period after the accident was detected (Fig. 3, *a*). This trend has, once again, a high statistical significance on the Cochran–Armitage test ( $p < 0.0001$ ) and a tendency to inverse correlation on Spearman rank test ( $r = -0.5$ ;  $p = 0.391$ ). Given that RET/PTC1 frequency in carcinomas of victims after the accident statistically significant relationship was not identified (only the tendency, see above Fig. 1, *a*), in general we can say that the chronological trend indicators for the European contingent reflect relationships similar

to those shown for the Chernobyl cohorts from Belarus, Ukraine and Russia.

Geographically Europe is close to the affected by the accident regions, and doses on thyroid from the Chernobyl fallout are already calculated for its population [2, 5]<sup>11</sup>, along with assessment of possible risks of thyroid cancer (for example, [72, 73]; see also paragraphs D189 and D250 in [5]). Whatever the epidemiological reality of these risks, it can be argued that among all continents Europe is theoretically the most affected after the Chernobyl accident. Therefore, the chronological coincidence of trends for some indicators considered as radiogenic [40–56] for the European contingent, on the one hand, and for the residents of Belarus, Ukraine and Russia on the other hand, can not be represented awesome in theory. While the assessed risks of thyroid cancer in these two cases, of course, incommensurable [2, 5, 6].

On the contrary, the North American continent, even in theory, should have been affected by the Chernobyl fallout much less, not to mention the Asia-Pacific region. The corresponding estimates in UNSCEAR 1988 to indicate this fact [57] (Figure XXII, XXIII, Table 11–13, etc.). However, as can be seen from Fig. 3, all three indices of RET/PTC frequency in sporadic carcinomas from these regions is also reduced by the five-year periods after the Chernobyl accident. Unlike Chernobyl and European cohorts, a downtrend starts with a “second Five-Year”, that is, after 11–15 years after the accident (Fig. 3, *d–i*). Cochran–Armitage trend test showed, however, in almost all cases highly statistically significant decreasing trend for the whole period of observation (i.e., from the first term to  $\leq 10$  years after the incident). The exception was only observed in two cases: for RET/PTC3 frequency for the North American continent and RET/PTC1 frequency for Asia-Pacific region<sup>12</sup>. However, for the total index of RET/PTC frequency in sporadic carcinomas in both regions declining trends was statistically highly significant ( $p < 0.0001$  and  $p = 0.003$ , respectively; Fig. 3, *f*, *i*). Significant trends in Spearman correlations were also observed in almost all cases (for the period from the second time point). Moreover, for total RET/PTC frequency in carcinomas for North American contingent the inverse correlation was absolute ( $r = -1.0$ ).

Thus, the declining trends for the frequency of the main indicators of RET/PTC are clearly identified not

<sup>11</sup> “The average thyroid dose to residents of the other European countries was about 1.3 mGy”. “In the other European countries [except Belarus, Ukraine and Russia], the average thyroid doses to pre-school children are estimated to be less than 20 mGy” [5] (paragraphs 33 and B75; see also Tables B17 and B18).

<sup>12</sup> The calculation in these cases of the trend parameters according to the Cochran–Armitage test after elimination of the first time point did not led to statistically significant results.



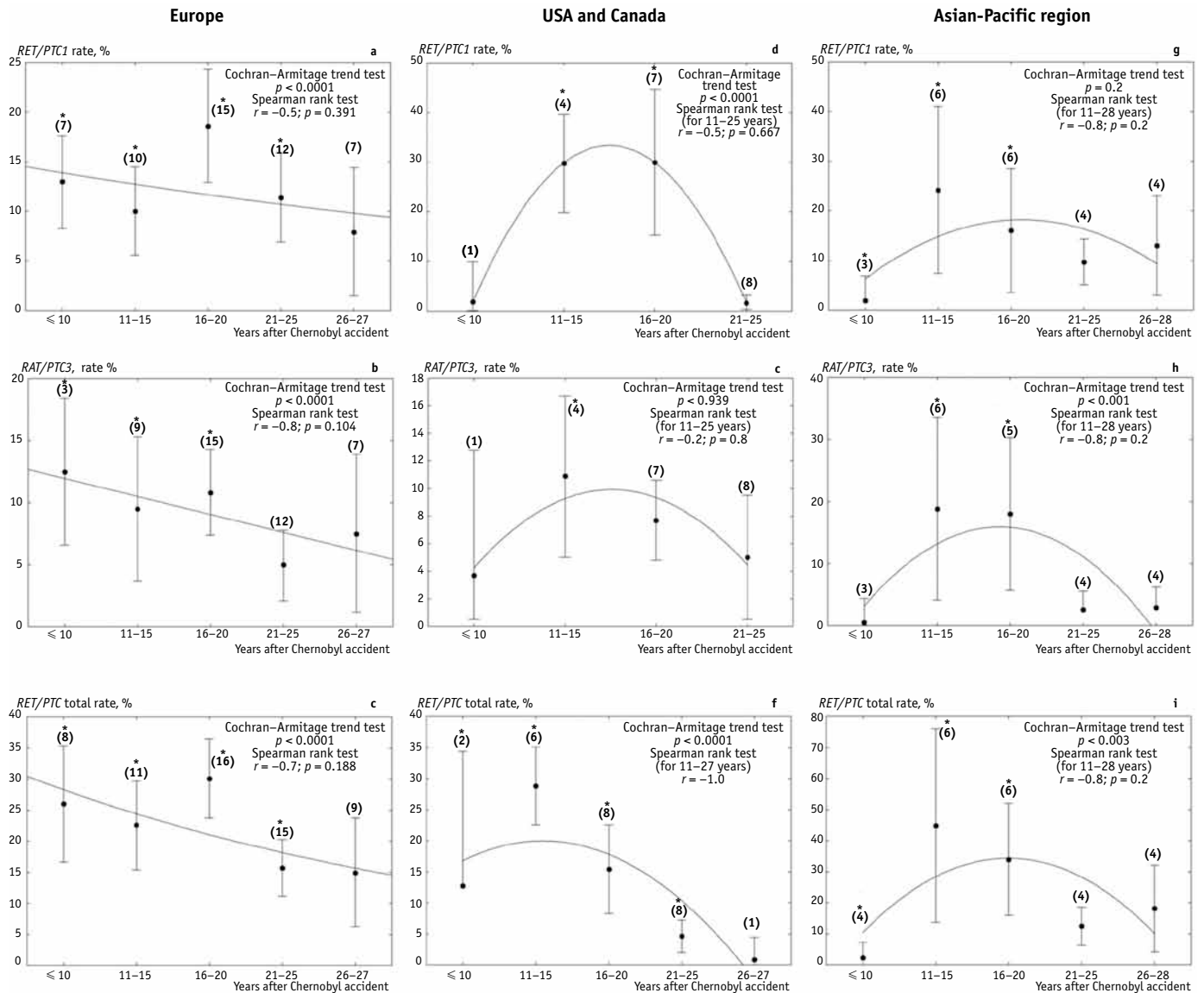


Fig. 3. The *RET/PTC* frequency indexes in sporadic thyroid carcinomas in different continents and regions depending on the period after the Chernobyl accident.

The abscissa submitted five years after the incident; the ordinates shows the frequencies of *RET/PTC1* (a, d, g), *RET/PTC3* (b, e, h) and *RET/PTC* in total (c, f, i), in %. Europe – a, b, c; USA + Canada – d, e, f; Asia-Pacific region – g, h, i. Values from pooled-analysis and 95 % CI (if homogeneity of the sample per time point was obtained, the calculations of proportions was carried out by Fixed effect model, if sample was heterogeneity the calculation was carried out by Random effect model; see Section “Material and methods”) are presented. In the parentheses a number of studies on the time-point is presented; an asterisk reflects that the differences for Odds ratios are significant compared with the value for the last period ( $p$  varies from  $7.5 \cdot 10^{-23}$  to 0.046, the main part of the values is less than 0.001)

only in presumably suffered from the Chernobyl fallout Europe, but even in very distant geographical regions. It should be noted that a statistically significant relationship could only be obtained in the case of an ordinal time scale which corresponded of five-year periods after the accident. In the study of Pearson linear correlation for *RET/PTC* frequency depending on the year of publication

in a continuous scale, only a tendency to significance and low correlation coefficients were mainly observed (Table).

The data in table shows that although the patterns in terms of the trend sign were almost the same, nonetheless for indexes of carcinomas from the Asia-Pacific region even a tendency to linear correlation is practically absent. On the other hand, for almost as little affected

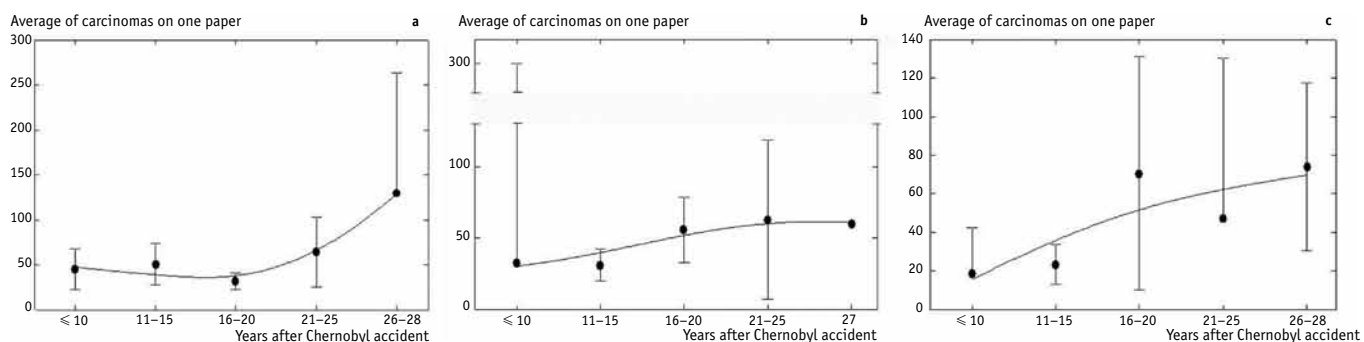


Fig. 4. Comparative scope of studies on *RET/PTC* frequency in sporadic thyroid carcinomas for groups from different continents and regions of the world depending on the time after the accident.

Europe – *a*, USA + Canada – *b*, the Asia-Pacific region – *c*. On the abscissa a five-year period after the incident is represented; ordinate displays the average number of carcinomas studied for one work and 95 % CI

Table

**Pearson linear correlation between the indexes of *RET/PTC* frequency in carcinomas of analyzed contingents depending on the year of study/publication (continuous scale)**

| Cohort                       | <i>RET/PTC1</i> |          | <i>RET/PTC3</i> |          | <i>RET/PTC</i> сыммарно |          |
|------------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|-------------------------|----------|
|                              | <i>r</i>        | <i>p</i> | <i>r</i>        | <i>p</i> | <i>r</i>                | <i>p</i> |
| Chernobyl residents          | –0,020          | 0,922    | –0,404          | 0,045    | –0,354                  | 0,055    |
| Sporadic Europe              | –0,099          | 0,488    | –0,198          | 0,187    | –0,259                  | 0,040    |
| Sporadic USA + Canada        | –0,391          | 0,088    | –0,380          | 0,099    | –0,615                  | 0,001    |
| Sporadic Asia-Pacific region | –0,032          | 0,884    | –0,183          | 0,427    | –0,067                  | 0,754    |

the North American continent and in Europe there was a statistically significant linear trends for the main index, i.e. the frequency of *RET/PTC* in total.

It can be concluded that the calculation of *RET/PTC* frequency depending on the five-year period after the accident in the ordinal scale according to the Cochran–Armitage trend test was the most accurate (Fig. 1 and 3). Using this approach, a high probability of significant trends of decreasing as the time-distance from the accident, at least for *RET/PTC* frequency in total, are certain in all cases.

Revealed phenomena is very similar in different world regions, including virtually unaffected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant in terms of its radiation factor, it is difficult to explain by the effects of radiation. Yet it is unlikely, as alleged by the authors from Italy after studying of national cohort of sporadic carcinomas [54, 55] that the reduction in the intensity of the of Chernobyl fallout was the cause of the declining trend of *RET/PTC* frequency also in this country.

Similarly, the decline of indexes for carcinomas of the United States for more than 30-year period [56] hardly can be uniquely caused by radiation factor, although, again, with it tied the authors of this study revealed their

chronological changes during 1974–1985 years<sup>13</sup>. But the fact of the steady reverse growth of rate of thyroid carcinomas themselves for the whole time period, both in the US and around the world (see, for example, in [19, 20]), led the authors of [56] to opposite conclusion: the predominantly non-radiation conditionality of these tumors.

The molecular mechanism of *RET/PTC* induction associated with the generation of DNA double-strand breaks by reactive oxygen species; it is proved [74–76]. However, in serious doubt the assumption that over the past decade in Europe, the US and the former Soviet Union the levels of oxidative stress and DNA damage permanently reduced, the more so because, as we said, the intensity of medical exposure only increases [58].

In preparing of the material for pooled-analysis for sporadic carcinomas we examined the primary data of virtually every study to identify cohorts of individuals with possible radiation exposure in the past. Indexes for these individuals were isolated from sporadic pools, and included to group of radiogenic carcinomas. In the

<sup>13</sup> Tumor 1974–1985 period had a history of medical exposure in childhood in 19 % of cases, and in 2009 only 2 % of cases [56]. If it had therapeutic effects, or diagnostic in essential doses (it is not clear from the context of the paper), then the union in a single cohort of radiogenic and sporadic carcinomas by authors [56] does not seem valid, and the findings of their study do not seem reasonable.

absence of the individual data for these mixed cohorts, the corresponding information in the pooled-analysis was not introduced (for details see ref. [63]). Therefore, unlike the US study [56], we studied groups homogeneous for radiation factor; in any case, at the level of the primary published data.

It can be seen that a satisfactory explanation of downtrend of *RET/PTC* frequency in sporadic carcinomas worldwide so far is not proposed. The attempt to connect the identified phenomenon with the chronological changes in the degree of tumor differentiation (that is able to affect the level of genetic changes [41, 51]) does not lead to success. Indeed, it was shown, for example, in the United States [77] and Denmark [78] for a period of 1970–2000-ies the increase of thyroid cancer differentiation level<sup>14</sup>. But the level of *RET/PTC* depends on the differentiation level of carcinomas in direct proportion. Despite some contradictory data in the earliest studies [79], this rearrangement has a low probability of progression in poorly differentiated and anaplastic carcinomas [41, 51, 80–83]<sup>15</sup>.

However, since the fact of dependence of the differentiation degree of thyroid cancer by the age of tumor-bearer is known (“...age is a key prognostic indicator for well-differentiated thyroid cancer” [84]), it is important to find out how *RET/PTC* frequency in thyroid carcinoma is connected with age factor in all its range.

### **3. The *RET/PTC* frequency in thyroid carcinomas according to age in a continuous scale**

According to our source database, the vast majority of Chernobyl cohorts tumors matched to children’s and young age (see the relevant data in [63]).

On the other hand, we know in total only 24 studies of *RET/PTC* frequency in pediatric sporadic carcinomas<sup>16</sup>. Three works present the contingent from Ukraine, 14 works present the groups from Europe, three papers present the cohorts from the United States and three investigations present populations from China and Japan; another group presents of Saudi Arabia (this work is not included in the pooled-analysis). Thus, the vast majority of samples of sporadic carcinomas from Europe, US +

Canada, and countries in Asia, Australia and Oceania which included in the pooled-analysis corresponded to adulthood tumor.

One of the key provisions set out for *RET/PTC* frequency in papillary thyroid carcinoma as a result of a more than 20-year global research, was the thesis of the predominance of this indicator for childhood tumors [44, 63]. Although studies similar dependence on age was not confirmed in a number of works [47, 60, 85–91] (there are other examples), the lack of association in these cases was due, perhaps, only to a weak statistical power of some local researches. Since there is evidence that this dependence pattern exists – either statistically significant [81, 92] or as a trend, sometimes obvious [93–96].

It should be noted that almost in none of the cited publications, to our knowledge, the authors attempted to determine the correlation between *RET/PTC* frequency and mean age of cohort in a continuous scale. Probably the work [90], in which the connection was not found, is a somewhat exception.

Previously we have statistically confirmed with our pooled-analysis that childhood carcinomas had higher frequencies of *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, and *RET/PTC* in total, and the phenomenon was detected for both sporadic and, in general, for radiogenic cancer [63]. But, like most other authors, our study was based only on the binary principle (“scale”): children – adults. And the question of how the cohort age in the “analog” scale connected with *RET/PTC* frequency in tumors of their representatives went unanswered.

The existing database of sources made it possible to conduct an appropriate analysis. Not all publications with primary data allowed to determine the mean/median age of cohorts. But for the 87 studies on *RET/PTC* frequency in sporadic thyroid carcinomas relevant information could be either extracted or calculated.

There was information in the following categories:

- Published by the authors of the mean and/or median cohort ages.
- Presented in the primary material individual data on *RET/PTC* in parallel to the tumor-bearer age. In such cases, we calculated the mean and the median age of the cohort.
- Age ranges presented by authors for investigated groups (“from” and “to”). There we used conventional approach when in analysis we took the middle of such analyzed ranges. In cases where it was stated in the publication simply, for example, “less than 20 years old”, the cohort age was taken as “20 years”. In some cases calculation were made on the scattergrams of age, was taken to a weighted average of the published values for several groups, etc.

<sup>14</sup> Improved diagnostic is not the only explanation for this, as an increasing number of incidents with tumors of all sizes [77], and reduction depending on the time the number of anaplastic carcinomas on the order of less than increasing the number of differentiated tumors [78].

<sup>15</sup> Poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma may arise as *de novo*, and come from a pre-existing well-differentiated tumors [41, 51].

<sup>16</sup> The list includes all publications of primary data that could isolate indexes for childhood tumors. Often, the entire group in a some work included only 1–2 child carcinoma, for which data include by us in the stratum at an earlier pooled-analysis [63].

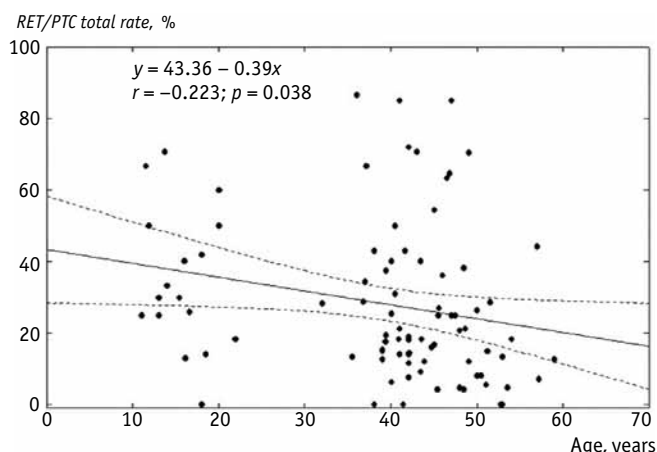


Fig. 5. Dependence of *RET/PTC* frequency in total in thyroid carcinomas on the cohort age.

The abscissa submitted the cohort age (median, mean, or otherwise obtained by the estimation; details in the text) years; the ordinates shows *RET/PTC* frequency in total, %. Dotted lines reflect the 95 % CI

The mean and/or median age of groups were available for 78 % of the sample (mean were for 59 works (68 %), and median for 45 works (52 %)).

The basis of the total analyzed indicators initially undertook of median cohort age, as the most suitable central tendency for the abnormal distribution of values. In cases where the median values were not available in the analysis included the mean age of the cohort or the result of the above estimation approaches.

The calculation of the parameters of Pearson linear correlation on age did not reveal the slightest statistically significant trends for frequencies of *RET/PTC1* and *RET/PTC3* separately (respectively:  $n = 78$ ;  $r = -0.067$ ;  $p = 0.559$  and  $n = 77$ ;  $r = -0.093$ ;  $p = 0.419$ ). Nevertheless, for *RET/PTC* frequency in total though weak, but significant association was revealed ( $n = 87$ ;  $r = -0.223$ ;  $p = 0.038$ ; Fig. 5).

When replacing as the base parameter the median age with mean age the association did not acquire greater significance. In this case, the correlation index for *RET/PTC* frequency in total shifted over the limit of statistical significance, albeit to a small extent ( $n = 87$ ;  $r = -0.206$ ;  $p = 0.055$ ).

It may be thought that we used an inadequate conditional approach to the introduction of the sample including the estimated value of the average of the authors' age range, weighted average values, etc. (see above) covered yet of 22 % variants. Therefore, such values of samples were eliminated, and the correlation statistics calculated strictly accurate for median and/or mean values of cohort age. Nothing encouraging was received, however. Moreover, even the only significant linear correlation between *RET/PTC* frequency in total

and cohort age disappeared ( $n = 68$ ;  $r = -0.146$ ;  $p = 0.238$ ).

Thus, based on these data, it can be concluded that the dependence of *RET/PTC* frequency on the age for predominantly adult group (see the age distribution in Fig. 5<sup>17</sup>) if it exists, is very weak. Although it may be reversed. It follows that the observed differences in the chronological trends for the different continents and regions of the world (see Fig. 4 above) are unlikely due to age as a factor, and the associated change in the degree of differentiation of carcinomas.

However, there is an explanation of this phenomenology, and it reflects in many ways the "human factor".

Probably discussed in section "Introduction" diagnostic bias in connection with the accident at the Chernobyl nuclear power plant, plus the instrumental improvement, coupled with the "aggressive surgery" in the aftermath of the Chernobyl accident [3, 18], there have been all over the world: from the Ukraine and Belarus to Europe, North America and the Asia-Pacific region. A similar phenomenon was characteristic not only for Chernobyl tumor etiology, but, for example, for a permanent increase in the incidence of thyroid cancer in the United States (though not accompanied by an increase in mortality) (28). Perhaps, due to this worldwide detected earlier forms of occult carcinoma and microcarcinomas which characterized by higher *RET/PTC* frequency than in conventional tumors [59–62] (up to 77 % compared with 47 % in clinical forms of carcinomas [61]).

Over time, the medical caution, of course, gradually subsided.

In Europe, such caution seems to have originated in the first period of detection of increased frequency of carcinomas in Belarus (the beginning of the 1990s (1–3), which was realized in the immediate activation partially subjective diagnosis and surgery included occult and microcarcinomas. As a result, the level of Europe's parameters of *RET/PTC* proved the largest in the earliest period (see Fig. 3 *a–c* above). But for the more distant from Chernobyl continents "alarm" probably sounded later, bringing to North America and Asia-Pacific countries the maximum values of the indicators have moved five years (Fig. 4, *d–i*). This explanation seems to be the most likely.

<sup>17</sup> Which presents, of course, not all relevant studies. In some works the primary information about the age had only qualitative in nature (children or adult) and use it for the above correlation analysis was impossible.

## Conclusion

Presented pooled-analysis of the gene rearrangements *RET/PTC* frequency in thyroid papillary carcinoma was the further development of the studies of radiation attribution for thyroid cancers after the Chernobyl accident. Noted earlier [45–51] the fact of reducing of *RET/PTC* frequency in total and *RET/PTC3* frequency time after the Chernobyl incident in our case was confirmed by the analysis of data from all the relevant global researches. From one to other five-year period after the accident, the levels of these indexes declined steadily. But for *RET/PTC1*, which is considered to be the most radiogenic type of rearrangement [5, 40, 41, 44, 51, 63] similar changes with regard to tumors of the Chernobyl etiology has not been found either by us in the present study (significant changes were absent, see Fig. 1 *a*) or by other authors (there is uptrend) [45, 46]. In principle, *a priori*, can still be explained by these chronological dependences for *RET/PTC* in total and *RET/PTC3* by less influence of accident at the Chernobyl nuclear power plant factor, if they were not known data about similar chronological dynamics and for sporadic carcinomas from Italy [54, 55] and the USA [56].

In our study, the completeness of sources and accessibility published in their primary information allowed to conduct a pooled-analysis to identify chronological trends after the accident for index of *RET/PTC* frequency in sporadic thyroid carcinomas for almost all major continents and regions. Almost similar to the detected for the Chernobyl cohorts chronological dynamics of changes in the frequency of *RET/PTC3* and *RET/PTC* in total for the European contingents was found, although in this case the level of *RET/PTC1* also decreased monotonically according to the five-year periods after the Chernobyl accident<sup>18</sup>. As for the combined cohorts USA + Canada and the Asia-Pacific region (China, Taiwan, Japan, Korea, Hawaii, Australia, Tasmania, and New Caledonia) the dependence in nearly all cases (and for the *RET/PTC* frequency in total in all cases) characterized statistically significant declining chronological trends.

Thus, even for regions, slightly affected by Chernobyl fallout (according to UNSCEAR [2, 5, 57]), the similar to that shown for the contingent from Belarus, Russia and Ukraine chronological trend in relation to *RET/PTC* frequency in thyroid carcinomas is obtained. It is unlikely that it can be entirely attributed to the radiation factor, whether the Chernobyl accident or higher doses of medical exposure in previous years. In the latter

case it is useful to pay attention to the abovementioned maximum values of indexes for Europe, North America and the Asia-Pacific region, which generally occurred at the time of the most active research and diagnosis of thyroid tumors in the post-Chernobyl period (Fig. 1 and 3). In this regard, not understandable why the alleged for USA [56] more intensively (based on dose levels) medical exposure distant past decades was realized precisely in this period, especially since real dose of medical exposure in all developed countries to permanently grow to date [58].

Explanation of the identified chronological changes trend by the degree of differentiation of thyroid carcinomas was not correct, because although in recent decades the degree of differentiation of thyroid cancer actually increases [77, 78], the dependence on *RET/PTC* frequency on the degree of carcinoma differentiation was no inversely, but directly proportional [41, 51, 80–83]. In our pooled-analysis no well significant association between *RET/PTC* frequency and median/mean cohort age of tumor in a continuous scale (Fig. 5, age was from 11.5 to 57.2 years) was found, while the degree of differentiation of cancer thyroid tumor on the age known enough [84].

As an explanation of our results the most probable hypothesis is related to overestimation and “overdiagnosis” of early forms of thyroid tumors [97], including in connection with the accident at Chernobyl, expressed earlier by several authors for the territories of countries of the former Soviet Union [3, 18, 22, 23]. Apparently, these factors, coupled with the instrumental improvement in the period of the 1990s, and with the “aggressive surgery” after the accident took place around the world: from the Ukraine and Belarus to Europe, North America and the Asia-Pacific region. As a result, everywhere the earlier forms of the occult carcinomas and microcarcinomas in which *RET/PTC* frequency was higher than in conventional tumors were revealed [59–62]. Perhaps and all types of tumors that were invisible even in the future were obtained too. Is it possible that at times and all not malignant tumors, as it was in its time for the Soviet republics too [3].

From remote survey of the Chernobyl accident, the intensity of these subjective factors, of course, declined.

Meanwhile, in the period before the Chernobyl accident [98], it was known that the irradiation of an adult thyroid does not have a high radiation sensitivity in relation to carcinogenesis [36, 99], and with medical exposures of <sup>131</sup>I in childhood dose induction of thyroid cancer is not are low [100, 101] (see also ref. [102, 103]). But even in Europe, not to mention the North American continent and the countries of the Asia-Pacific region, the dose of <sup>131</sup>I on thyroid rarely reached the level of very low

<sup>18</sup> Formally *RET/PTC1* frequency in Europe carcinomas was more similar on the parameter induced by radiation than for residents of the Chernobyl accident in the three countries of the former USSR. This, of course, absurd.

doses (up to 10 mGy [104, 105]), and much less the level of low doses (up to 100 mGy [6, 7, 104, 105]).

If the identified chronological trends of reducing of *RET/PTC* frequency in carcinomas worldwide are actually due to subjective reasons and “aggressive surgery”, this phenomenon is deplorable. Since unjustified even while incomplete knowledge and exaggeration of Chernobyl effects from the 1990s to early 2000s years it could affect the fate of many people worldwide. This was repeatedly noted by various researchers, from the former Chairman of the UNSCEAR Z. Jaworowski [106], Academician L.A. Il'yin [107] and Russia's leading expert on Radiation Biology recent years S.P. Yarmonenko [108, 109] to a Russian analyst generalist S.V. Yargin [18, 23].

## REFERENCES

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. Parshkov E.M. Analysis of thyroid cancer morbidity. In: Lushnikov E.F., Tsyb A.F., Yamashita S. Thyroid cancer in Russia after Chernobyl. — Moscow, Meditsina, 2006. P. 36–59. (Russian with English summary.)
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 // *Ann. 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. Gus'kova A.K., Galstian I.A., Gusev I.A. Chernobyl nuclear power plant accident (1986–2011): Implications for health, reflections doctor. Ed. by of member-correspondent. RAMS A.K. Gus'kova. Moscow: Ed. by State Scientific Research Center n.a. A.I. Burnasyan Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 2011. 254 pp. (Russian.)
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:  $^{131}\text{I}$ , short-lived radioiodines ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$ ), and short-lived radiotelluriums ( $^{131\text{m}}\text{Te}$  and  $^{132}\text{Te}$ ) // *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. Lushnikov E.F., Vtyurin B.M., Tsyb A.F. Thyroid microcarcinoma. — Moscow, Medicine. 2003. 261 pp. (Russian.)
18. Yargin 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. Rozhko A.V., Masyakin V.B., Madyrov E.A., Okeanov A.E. Screening effect role in estimation of thyroid pathology cohort study results // *Med. Radiol. Radiat. Safety (Moscow)*. 2010. Vol. 55. № 1. P. 19–23. (Russian with English summary. [http://www.medradiol.ru/journal\\_medradiol/abstracts/2010/1/Rojko.pdf](http://www.medradiol.ru/journal_medradiol/abstracts/2010/1/Rojko.pdf))
23. Yargin 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. Rozhko A.V., Masyakin V.B., Semenenko O.F., Okeanov A.E. Evaluation of the screening effect in studies of thyroid cancer and other diseases of the thyroid // *Ecological Bulletin (Minsk)*. 2008. № 2 (5). P. 51–57. (Russian with English summary. [http://www.iseu.by/m/12\\_100229\\_1\\_61620.pdf](http://www.iseu.by/m/12_100229_1_61620.pdf).)
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 Endocrinology*. 2001. Vol. 55. № 6. P. 711–718.
31. Malenchenko A.F., Vasilenko I.Ya., Vasilenko O.I. Iodine metabolism and pathologic process in the thyroid gland under radioiodine lesions in the regions of goitrous endemia // *Radiation biology. Radioecology (Moscow)*. 2007. Vol. 47. № 4. P. 435–443. (Russian with English summary. PubMed.)
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. V.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. V.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. Likhtarov, S. Yamashita. 2014 Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM). Nagasaki: IN-TEX, 2014. P. 143–174.
44. Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. *RET/PTC* gene rearrangements in the sporadic and radiogenic thyroid tumors: molecular genetics, radiobiology and molecular epidemiology // *Radiat. Biology. Radioecology (Moscow)*. 2015. Vol. 55. № 3. P. 229–249. (Russian with English summary. PubMed.)
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: cur-

- rent 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. Vol. № 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. Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. Pooled analysis of *RET/PTC* gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma // *Radiat. Biology. Radioecology (Moscow)*. 2015. Vol. 55. № 4. P. 355–388. (Russian with English summary. PubMed.)
  64. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Gene markers of radiogenic thyroid cancer: relevance of search and present state of problem // *Radiation biology. Radioecology (Moscow)*. 2015. Vol. 55. № 2. P. 117–135. (Russian with English summary. PubMed.)
  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 carci-



- noma 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. E. *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 <sup>131</sup>I // 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. Ilyn L.A. Chernobyl: Myth and Reality. Moscow. Megapolis English edition. 1995. —398 pp.
  108. Yarmonenko S.P. Radiobiology of Humans and Animals, Moscow: Mir Publishers, 1988 (English.)
  109. Yarmonenko S.P. Problems of radiobiology at the end of the 20th century // Radiat. Biology. Radioecology (Moscow). 1997. Vol. 37. № 4. P. 488–493. (Russian with English summary. PubMed. This source: 'Yarmonenko'.)

Поступила: 04.02.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**Н.С. Воротынцева, Л.Г. Никульшина-Жикина****УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ШЕИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЙ У ДЕТЕЙ КАК АЛЬТЕРНАТИВА РЕНТГЕНОВСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ****N.S. Vorotuntceva, L.G. Nikulshina-Zhikina****The Ultrasonic Diagnostic of Perinatal Neck Injury and Its Consequences as the Alternative to the Radiological Examination**

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

**Цель:** Снижение лучевой рентгеновской нагрузки при исследовании детей с перинатальной спинальной травмой путем разработки методики ультразвукового исследования (УЗИ) шеи.

**Материалы и методы:** Были обследованы 679 детей в возрасте от 7 сут до 6 лет, лечившиеся в отделениях патологии новорожденных, психоневрологическом отделении и у неврологов детских поликлиник. Проведен анализ данных лучевого (рентгеновского) и ультразвукового обследования. Был использован рентгеновский диагностический комплекс APOLLO. Рентгенограммы выполнялись по стандартной методике. УЗИ шеи выполнялось на ультразвуковых сканерах GE Lodgiq Expert и ALOKA Prosound a6 с использованием конвексного и линейного датчиков частотой от 2,9 до 7,5 МГц по предложенной нами методике. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

**Результаты:** С целью снижения лучевой нагрузки на детское население нами предложена методика УЗИ у детей, перенесших перинатальную спинальную травму в раннем и отдаленном периодах. Показано сопоставление рентгеновского и ультразвукового методов исследования. Отмечены совпадающие рентгеновские и ультразвуковые симптомы. Также описаны симптомы, выявленные только при УЗИ шеи. Рассчитаны эффективные дозы облучения при рентгеновском исследовании шеи. В качестве альтернативы рентгеновскому методу исследования шейного отдела позвоночника для снижения лучевой нагрузки у детского контингента нами предложена методика УЗИ, предназначенная для диагностики перинатальной травмы шеи и ее последствий у детей раннего и дошкольного возраста.

**Выводы:** 1. Функциональное УЗИ шеи у новорожденных, детей раннего и дошкольного возраста, включающее оценку грудино-ключично-сосцевидных мышц и других мягких тканей и состояния шейного отдела спинного мозга и позвоночника, позволяет улучшить диагностику спинальной перинатальной травмы и ее последствий. 2. Лучевая диагностика перинатальной травмы шеи у новорожденных и детей раннего возраста должна базироваться на ультразвуковом исследовании. 3. Рентгенография шеи в прямой и боковой проекции имеет приоритет при диагностике патологии у детей дошкольного возраста, однако функциональное рентгеновское исследование должно быть заменено аналогичным ультразвуковым.

**Ключевые слова:** *натальная травмы, рентгенодиагностика, УЗИ, осложнения родовой травмы позвоночника, радиационная защита, ионизирующее излучение*

**Purpose:** To reduce radiation exposure to infants of different age groups one must improve radiodiagnosis of perinatal neck injury and its effects.

**Material and methods:** 679 children in the age of from 7 days to 6 years receiving treatment in the neonatal and premature infants' pathology unit, psychoneurological unit of children's hospitals were examined. (X-ray and ultrasonic) examination was carried out. APOLLO X-ray diagnostic complex was used. Radiographs were taken by the standard technique. Ultrasonography of the neck was made on GE Lodgiq Expert and ALOKA Prosound a6 ultrasonic scanners with use of the curved and linear transducers of the frequency from 2.9 to 7.5 MHz by our offered technique. Statistical data processing was carried out with use of Statistica 6.0 program.

**Results:** To reduce radiation exposure to infants of different age groups we suggested the ultrasonic examination technique of children with perinatal neck injury and later one. Comparison of radiological and ultrasonic examination methods in terms of diagnosis of perinatal neck injury and its effects on children of different age groups has been displayed. The diagnosed radiological and ultrasonic symptoms of perinatal children's groups have been calculated. As the alternative to the radiological examination of the cervical spine, for reducing the radiation exposure to infantile contingent we have proposed the ultrasonic examination technique, intended for diagnosis of perinatal neck injury and its effects in neonatals and children of early and pre-school age.

**Conclusions:** 1. Functional ultrasonic neck examination of infants, children of early and pre-school age, including estimation of the clavisternomastoid muscles and other soft tissues improves the diagnosis of spinal perinatal injury and its effects. 2. Radiodiagnosis of perinatal neck injury of neonatal and infants of early age should be based on the ultrasonic examination. 3. The neck radiography in the frontal and lateral projections has the priority in the pathology diagnosis of children of pre-school age. However, functional X-ray examinations must be replaced by similar ultrasonic ones.

**Key words:** *birth injury, X-ray diagnostics, ultrasonography, birth spinal injury sequelae, radiological protection, ionizing radiation*

**Введение**

Детское население составляет значительную и важную часть генетически значимой популяции. Дети обладают повышенной радиочувствительностью к

ионизирующему излучению (в среднем в 2–3 раза), что создает у них высокий риск возникновения как соматических, так и генетических эффектов облучения. Поскольку воздействие излучения на организм

ребенка более опасно, чем на организм взрослого, при обследовании детей следует использовать все методы ограничения и снижения радиационного воздействия. Для этого необходимо использовать альтернативные неионизирующие методы диагностики [1, 2].

Основным диагностическим методом выявления патологических изменений шейного отдела позвоночника у детей остается рентгеновское исследование, дополняемое в последнее время ультразвуковой визуализацией [3–6]. Сведения об ультразвуковых признаках перинатальной спинальной травмы касаются в основном повреждения шейного отдела спинного мозга [6, 7].

Родовой травматизм играет большую роль в структуре причин мертворождения и ранней детской смертности. Местом наиболее частого натальной поражения является шейный отдел. Поражение шейных позвонков с вовлечением в процесс спинного мозга, по данным некоторых исследователей, может послужить причиной акушерских параличей, а также симулировать симптомокомплекс детского церебрального паралича при дислокации C<sub>1</sub> с компрессией спинного мозга. В процессе родов при сильном сгибании атлантозатылочного сустава атлант и зубовидный отросток C<sub>2</sub> позвонка плода могут сдавить продолговатый мозг и привести к смерти. Подобные повреждения чаще возникают при ягодичном или тазовом предлежании, а также при головном предлежании, при применении акушерских пособий. Раннее лучевое исследование для выявления последствий натальной спинальной травмы имеет решающее значение [8–12].

Дети, перенесшие натальную спинальную травму и не получившие адекватной терапии, являются группой риска по развитию отсроченных неврологических осложнений. К ним относятся: раннее развитие хондроэ и остеохондроэ, формирование посттравматической и дегенеративной нестабильности шейного отдела позвоночника, сколиоз, острые и преходящие нарушения спинального мозгового и церебрального кровообращения по ишемическому типу [5, 9–11, 13].

Исходя из вышеизложенного, мы сформулировали цель нашего исследования: снижение лучевой рентгеновской нагрузки при исследовании детей с перинатальной спинальной травмой путем разработки методики ультразвукового исследования (УЗИ) шеи.

## Материал и методы

В период с 2009 по 2014 гг. нами были обследованы 679 детей в возрасте от 7 сут до 6 лет, лечившихся в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей, в психоневрологическом отделении Курской областной детской больницы № 2 и получавшие лечение у неврологов детских поликлиник

Курска и Курской области. Проведен анализ историй болезни, амбулаторных карт и результатов комплексного лучевого (ультразвукового и рентгеновского) исследования. Критерием для включения в исследуемую группу являлось наличие клинических признаков перинатальной травмы центральной нервной системы у детей не имевших изменений головного мозга. Для исключения органической патологии головного мозга всем исследуемым детям проводилась нейросонография. Дети были разделены на четыре группы. В первую группу вошли новорожденные (379 чел.), во вторую — дети в возрасте от 1 мес. до 3 лет (62 чел.), в третью — дети от 3 лет 1 мес. до 6 лет (27 чел.). В первой группе из 379 пациентов было 277 (73,1 %) доношенных и 102 (26,9 %) — недоношенных новорожденных. Дети 2-й группы находились на обследовании и лечении в неврологическом отделении. Из них 13 (21 %) были переведены из отделения патологии новорожденных в неврологическое отделение, минуя поликлинический этап. Разделение детей 1–4-й групп по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1 преобладали новорожденные и дети раннего возраста мужского пола ( $p < 0,01$ ).

Дети четвертой группы были разделены на подгруппы: 4а — 130 чел. в возрасте 1–2 мес., 4б — 45 пациентов в возрасте 6–7 мес. и 4в — 36 чел. в возрасте 11–13 мес. Такое деление было обусловлено тем, что в избранные периоды формируются важнейшие моторные навыки, такие как самостоятельное удержание головки в вертикальном положении (подгруппа 4а), самостоятельное сидение (4б) и самостоятельная ходьба (4в). Формирование четвертой группы было обусловлено необходимостью уменьшения лучевой нагрузки при динамическом контроле состояния органов шеи у детей, перенесших перинатальную спинальную травму.

Детям 1–3-й групп выполнялось рентгеновское исследование шеи. В четвертую группу были включены 211 детей первого года жизни, проходившие лечение у неврологов в амбулаторных условиях, которым проводилось УЗИ шеи.

Таблица 1

### Распределение детей по полу и возрасту на группы ( $n = 679$ )

| Группы | Возраст              | Количество детей <i>n</i> , % |      |          |      | Всего    |      |
|--------|----------------------|-------------------------------|------|----------|------|----------|------|
|        |                      | Мальчики                      |      | Девочки  |      |          |      |
|        |                      | <i>n</i>                      | %    | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    |
| 1      | 7–28 сут.            | 235                           | 34,6 | 144      | 21,2 | 379      | 55,8 |
| 2      | 1 мес. — 3 года      | 37                            | 5,4  | 25       | 3,7  | 62       | 9,1  |
| 3      | 3 год 1 мес. — 6 лет | 20                            | 2,9  | 7        | 1,0  | 27       | 3,9  |
| 4      | 1 мес. — 13 мес.     | 116                           | 17,1 | 95       | 14,0 | 211      | 31,1 |
| Итого  |                      | 408                           | 60,1 | 271      | 39,9 | 679      | 100  |

Лучевые методы исследования включали рентгенографию и УЗИ шеи. Был использован рентгеновский диагностический комплекс APOLLO с телеуправляемым столом штативом и с автоматизированным подъемом деки. Рентгенограммы выполнялись по стандартной методике, причем новорожденным — в боковой и трансоральной проекциях, а пациентам в возрасте от 1 года до 6 лет — в двух взаимно перпендикулярных проекциях с функциональными пробами. При диагностике перинатальной травмы шеи новорожденным детям чаще всего проводили рентгенографию только в боковой проекции, и лишь 72 из 379 детей были дополнительно выполнены снимки в прямой проекции. Детям 2-й и 3-й групп выполнялось функциональное исследование шейного отдела позвоночника, в среднем каждому ребенку было выполнено по четыре снимка. Всего выполнено 807 рентгенограмм.

УЗИ шеи выполнялось на ультразвуковых сканерах GE Lodgiq Expert и ALOKA Prosound a6 с использованием конвексных и линейных датчиков частотой от 2,9 до 7,5 МГц. Наша методика УЗИ шеи у детей, перенесших перинатальную спинальную травму, заключалась в последовательной оценке состояния мышц и других мягких тканей шеи, костных элементов позвоночника и шейного отдела спинного мозга. При последовательном продольном сканировании линейным датчиком правой и левой грудино-ключично-сосцевидных мышц (ГКС мышц) оценивались их максимальный поперечный размер, эхогенность и эхоструктура. У детей 1–12 мес. сканирование шейного отдела позвоночника производилось в условиях функциональной пробы на сгибание из заднего доступа при дорзовентральном ходе ультразвуковых волн конвексным или линейным датчиком. Линейный датчик использовали у детей первого месяца жизни. При этом производилось измерение пре- и ретромедуллярных ликворных пространств спинного мозга и определения коэффициента их соотношения, состояние шейного отдела спинного мозга и мягких тканей заднелатеральных отделов шеи. У детей старше 1 года выполнялось функциональное УЗИ. Среднефизиологическое положение шеи и ее сгибание оценивались из заднего доступа, при расположении конвексного датчика по срединной линии в положении пациента «сидя». Функция разгибания шейного отдела позвоночника определялась из переднего доступа по левой паратрахеальной линии. Разгибание достигалось расположением плечей пациента на валике и запрокидыванием головы в положении пациента «лежа». При УЗИ шеи у детей с перинатальной травмой и ее последствиями оценивались изменение дуги шейного отдела позвоночника, наличие его деформации, подвижность при наклоне

головы, состояние межпозвонковых и межостистых промежутков и состояние спинномозгового канала в зоне деформации шейного отдела позвоночника. Детям старше 3 лет выполнялось доплеровское исследование общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий. Было выполнено 556 УЗИ шеи.

Всем исследованным детям в периоде новорожденности было выполнено УЗИ головного мозга по стандартной методике с оценкой ширины внешних и внутренних ликворных пространств, эхогенности и эхоструктуры паренхимы мозга и сосудистых сплетений. В ультразвуковой скрининг новорожденных включалось УЗИ внутренних органов и тазобедренных суставов, заменившее рентгеновское исследование.

Эффективная доза рассчитывалась по формуле:

$$E = R \times i \times t \times K_e,$$

где  $R$  — радиационный выход излучателя, (мР×кв.м)/ (мА×с);

$i$  — ток рентгеновской трубки, [мА];

$t$  — время проведения исследований, [с];

$K_e$  — коэффициент перехода к эффективной дозе облучения пациента данного возраста с учетом вида проведенного рентгеновского исследования, проекции, размеров поля, фокусного расстояния и анодного напряжения на рентгеновской трубке, мкЗв/ (мР×кв.м).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0. Первым этапом статистического анализа данных является частотный анализ с определением среднего значения, моды, медианы, максимального и минимального значений. При статистической обработке количественных признаков мы доказывали нормальное распределение с помощью построения гистограмм, сравнения их с кривой нормального распределения. Степень корреляции определялась с помощью коэффициента Спирмена. С целью разведочного анализа мы использовали опцию «Таблица частот» (Frequency tables). Для сравнения различий зависимых и независимых переменных в исследуемых группах мы применили дисперсионный анализ,  $t$ -критерий Стьюдента для переменных, имеющих нормальное распределение и критерий Вальда–Вольфовица для переменных, распределение которых отлично от нормального.

## Результаты и обсуждение

Анализ рентгеновского исследования детей 1-й группы показал, что спектр выявляемой патологии весьма широк. Варианты спинальной травмы у новорожденных по результатам рентгеновского исследования, представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Рентгенологические симптомы натальной спинальной травмы шеи у новорожденных ( $n = 379$ )**

| Симптомы                                          | Доношенные |      | Недоношенные |      | Всего |      |
|---------------------------------------------------|------------|------|--------------|------|-------|------|
|                                                   | $n$        | %    | $n$          | %    | $n$   | %    |
| Дислокация позвонков                              | 208        | 75,1 | 87           | 85,3 | 223   | 77,6 |
| Дислокация позвонков и кровоизлияние в системе AV | 49         | 17,7 | 10           | 9,8  | 59    | 15,5 |
| Кровоизлияние в системе AV                        | 5          | 1,8  | 1            | 1,0  | 6     | 1,6  |
| Растяжение позвоночника                           | 14         | 5,0  | 4            | 3,8  | 18    | 4,7  |
| Ограничение подвижности позвоночника              | 1          | 0,4  | —            | —    | 2     | 0,6  |
| Итого                                             | 277        | 100  | 102          | 100  | 379   | 100  |

Примечание: AV — позвоночная артерия

Из табл. 2 следует, что у доношенных и недоношенных новорожденных детей преобладала дислокация шейных позвонков — 77,6 % ( $p \leq 0,01$ ), на втором месте была дислокация позвонков с кровоизлиянием в системе позвоночной артерии — 15,5 % ( $p \leq 0,01$ ), на третьем месте — растяжение шейного отдела позвоночника — 4,7 % случаев ( $p \leq 0,01$ ).

В результате рентгеновского исследования шеи у детей 2-й группы была выявлена патология, представленная в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что наиболее частое осложнение натальной спинальной травмы у детей 2-й группы — это дислокация шейных позвонков ниже уровня C2 — в 34 (54,8 %) случаев, на втором месте — дислокация C1–2 кпереди с формированием кифоза на уровне сегмента C2–3 — в 17 (27,5 %) случаев. На третьем месте растяжение шейного отдела позвоночника — в 9 (11,3 %) случаев.

В 3-ю группу вошли дети в возрасте от 3 лет 1 мес. до 6 лет, всего 27 чел. Результаты лучевого исследования детей 3-й группы представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что у этих детей с натальной спинальной травмой в анамнезе наиболее частым осложнением со стороны шейного отдела позвоночника являлась нестабильность шейных сегментов, данный вид патологии достоверно наблюдался в 20 (74,1 %) случаев из 27.

Кроме решения диагностической задачи, важной проблемой являлось снижение лучевой нагрузки, получаемой детьми с перинатальной травмой при рентгеновском обследовании. Мы рассчитали эффективную дозу для каждой возрастной группы детей. У новорожденных детей при рентгеновском исследовании шейного отдела позвоночника в боковой проекции на одно исследование приходилось 0,05 мЗв, при проведении снимка в прямой проекции — 0,03 мЗв. Для детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет при проведении рентгенографии в прямой проекции эффективная доза в среднем составила 0,05 мЗв, в боковой проекции — 0,02 мЗв. У детей в возрасте от 3 лет 1 мес. до 6 лет эффективная доза при производстве прямой рентгенограммы составила 0,03 мЗв, при боковой рентгенографии — 0,01 мЗв. Результаты рас-

Таблица 3

**Рентгенологические проявления последствий натальной спинальной травмы шеи у детей 2-й группы ( $n = 62$ )**

| Вид                                           | Всего |      |
|-----------------------------------------------|-------|------|
|                                               | $n$   | %    |
| Дислокация шейных позвонков на уровне ниже C2 | 34    | 54,8 |
| Растяжение                                    | 7     | 11,3 |
| Выпрямление лордоза                           | 2     | 3,2  |
| Дислокация C1–2 кпереди, кифоз                | 15    | 24,3 |
| Нестабильность шейных сегментов               | 2     | 3,2  |
| Дислокация C1–2 кпереди, кифоз, кривошея      | 2     | 3,2  |
| Итого                                         | 62    | 100  |

Таблица 4

**Рентгенологические проявления последствий натальной спинальной травмы шеи у детей 3-й группы ( $n = 27$ )**

| Патологические симптомы                                    | Всего |      |
|------------------------------------------------------------|-------|------|
|                                                            | $n$   | %    |
| Дислокация C1–2 кпереди                                    | 5     | 18,5 |
| Нестабильность шейных сегментов                            | 20    | 74,1 |
| Дислокация C1–2 кпереди угловой деформацией на этом уровне | 2     | 7,4  |
| Итого                                                      | 27    | 100  |

Таблица 5

**Коллективная эффективная доза, полученная детьми 1-й, 2-й и 3-й групп при проведении рентгенологического исследования шеи ( $n = 807$ )**

| Группы детей                     | Выполнено исследований | Коллективная эффективная доза, мЗв |
|----------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| 1 группа (7сут — 28 дней)        | 451                    | 21,1                               |
| 2 группа (1 мес. — 3 года)       | 248                    | 13,7                               |
| 3 группа (3 года 1 мес. — 6 лет) | 108                    | 2,7                                |
| Итого                            | 807                    | 37,5                               |

чета коллективной эффективной дозы представлены в табл. 5.

Представленные в табл. 5 данные позволяют сделать вывод о достаточно высокой лучевой нагрузке, получаемой детским населением при проведении им рентгеновских исследований шейного отдела позвоночника. В среднем на одного ребенка приходилось 0,08 мЗв.

Таблица 6

**Результаты УЗИ шеи у детей 4а подгруппы (возраст детей 1–2. мес, n = 130)**

| Ультразвуковые симптомы травмы шеи                                                             | Всего |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
|                                                                                                | n     | %    |
| Патологии не выявлено                                                                          | 28    | 21,5 |
| Дислокация позвонков                                                                           | 12    | 9,2  |
| Патология ГКС мышц при нормальном состоянии позвоночника                                       | 17    | 13,1 |
| Ограничение подвижности шейного отдела позвоночника                                            | 18    | 13,8 |
| Дислокация позвонков, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника и патология ГКС мышц | 1     | 0,8  |
| Дислокация позвонков и патология ГКС мышц                                                      | 28    | 21,5 |
| Ограничение подвижности шейного отдела позвоночника и патология ГКС мышц                       | 20    | 15,4 |
| Ортопедическая кривошея и ограничение подвижности шейного отдела позвоночника                  | 4     | 3,1  |
| Ортопедическая кривошея и дислокация позвонков                                                 | 1     | 0,8  |
| Ортопедическая кривошея без патологии позвоночника                                             | 1     | 0,8  |
| Итого                                                                                          | 130   | 100  |

**Примечание:** «Патологии не выявлено» — асимметрия толщины грудино-ключично-сосцевидных мышц не превышает 1,0 мм, эхогенность и экоструктура соответствует нормальной мышечной ткани

Таблица 7

**Результаты УЗИ шеи у детей 4б подгруппы (возраст детей 6–7 мес., n = 45)**

| Ультразвуковые симптомы травмы шеи                                                                     | Всего |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
|                                                                                                        | n     | %    |
| Патологии не выявлено                                                                                  | 7     | 15,5 |
| Дислокация позвонков при нормальном состоянии ГКС мышц                                                 | 3     | 6,7  |
| Патология ГКС мышц при нормальном состоянии позвоночника                                               | 4     | 8,9  |
| Ограничение подвижности позвоночника при нормальном состоянии ГКС                                      | 9     | 20,0 |
| Сочетание смещения позвонков, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника и патология ГКС мышц | 3     | 6,7  |
| Дислокация позвонков и патология ГКС мышц                                                              | 5     | 11,1 |
| Ограничение подвижности позвоночника и патология ГКС мышц                                              | 14    | 31,1 |
| Итого                                                                                                  | 45    | 100  |

Проведя сопоставление диагностических возможностей рентгеновского и ультразвукового методов при перинатальной спинальной травме и ее последствий, мы смогли полностью перейти от рентгеновского к ультразвуковому исследованию шеи у детей 4-й группы.

Результаты динамического ультразвукового исследования шеи у детей 4а, 4б и 4в подгрупп представлены в табл. 6, 7 и 8 соответственно. Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании шеи детей 4 группы изменений со стороны шейного отдела спинного мозга и перимедуллярных ликворных пространств не было диагностировано ни в одном случае.

Из табл. 6 следует, что в 21,5 % случаев клинические проявления перинатальной спинальной травмы не имели визуального подтверждения, однако в 78,5 % наблюдений были выявлены изменения подвижности шейного отдела позвоночника в сторону ограничения (32,3 % случаев) или патологической подвижности (34,3 % наблюдений). Патология грудино-ключично-сосцевидных мышц была диагностирована у 51,6 % обследованных детей.

Дислокации шейных позвонков наиболее часто встречались в сегментах С1–2 и С2–3 ( $p < 0,01$ ). Асимметрия ГКС мышц проявлялась в утолщении одной из них (S/D — более 1,0 мм). При сохранении нормальной эхогенности и экоструктуры утолщен-

Таблица 8

**Результаты УЗИ шеи у детей 4в подгруппы (возраст детей 11–13 мес., n = 36)**

| Ультразвуковые симптомы травмы шеи                                       | Всего |      |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|------|
|                                                                          | n     | %    |
| Патологии не выявлено                                                    | 9     | 25   |
| Дислокация позвонков при нормальном состоянии ГКС мышц                   | 7     | 19,4 |
| Дислокация позвонков с изменением ГКС мышц                               | 1     | 2,8  |
| Ограничение подвижности шейного отдела позвоночника                      | 10    | 27,8 |
| Ограничение подвижности шейного отдела позвоночника и патология ГКС мышц | 4     | 11,1 |
| Отсутствие шейного лордоза                                               | 3     | 8,3  |
| Патология ГКС мышц                                                       | 2     | 5,6  |
| Итого                                                                    | 36    | 100  |

ной мышцы асимметрия расценивалась как следствие гипертонуса утолщенной мышцы. При этом наблюдалась вынужденная установка головы ребенка с поворотом лица в сторону мышцы с повышенным тонусом — неврогенная кривошея. Ортопедическая кривошея характеризовалась значительной асимметрией — утолщением поврежденной мышцы в 2–3 раза, изменением ее эхогенности в сторону повышения, экоструктуры и деформацией.

Из табл. 7 следует, что у детей в возрасте 6–7 мес. с перенесенной перинатальной травмой шеи наибо-

лее часто встречалось ограничение подвижности позвоночника и патология ГКС мышц — в 14 (31,1 %), на втором месте — ограничение подвижности позвоночника при нормальном состоянии ГКС мышц в 9 (20,0 %) случаях. Ортопедическая кривошея, как изолированная, так и в сочетании с дислокацией позвонков и ограничением подвижности шейного отдела позвоночника у детей 6–7 мес. жизни не диагностирована.

Из табл. 8 следует, что у детей, перенесших перинатальную травму шеи, к концу первого года жизни начинал формироваться шейный хондроз, проявляющийся устойчивым ограничением подвижности позвоночника и отсутствием шейного лордоза (в 47,2 % наблюдений), патологическая подвижность сохранялась (в 22,2 % случаев).

Сопоставление данных, приведенных в табл. 2, 3, 4 и 6, 7, 8, позволяет утверждать, что предложенная нами ультразвуковая методика исследования превосходит рентгеновский метод, т.к. при УЗИ существует возможность оценки не только костного скелета, но и спинного мозга и окружающих позвоночник мягких тканей (мышц, связок, сосудов). Кроме того, ультразвуковой метод не несет лучевой нагрузки.

По оценкам ООН, средние годовые дозы, получаемые людьми во всем мире от естественного фонового излучения, составляют 2,4 мЗв/год. Согласно нормам Федерального закона «О радиационной безопасности населения» статья 9. п. 2, эффективная доза для взрослого человека, в сумме, за период его жизни (принимаемый в расчетах равным 70 лет) — не должна превышать 70 мЗв, что никак не скажется на здоровье и считается приемлемым уровнем поглощенного излучения. Однако дети с последствиями перинатальной спинальной травмой (хондроз, остеохондроз, нестабильность шейного отдела позвоночника) обязательно проходят повторные функциональные рентгеновские исследования шеи, что сопряжено с дополнительной лучевой нагрузкой.

### Заключение

В ходе нашего исследования мы пришли к следующим выводам:

1. Функциональное УЗИ шеи у новорожденных, детей раннего и дошкольного возраста, включающее оценку грудино-ключично-сосцевидных мышц и других мягких тканей, состояние шейного отдела спинного мозга и позвоночника, позволяет улучшить диагностику спинальной перинатальной травмы и ее последствий.

2. Лучевая диагностика перинатальной травмы шеи у новорожденных и детей раннего возраста должна базироваться на ультразвуковом исследовании.

3. Рентгенография шеи в прямой и боковой проекции имеет приоритет при диагностике патологии у детей дошкольного возраста, однако функциональное рентгеновское исследование должно быть заменено аналогичным ультразвуковым.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 27.04.2007). Гигиенические требования по ограничению доз облучения детей при рентгенологических исследованиях.
2. Лягинская А.М., Романов В.В., Педтоян И.М. и соавт. Состояние здоровья населения, проживающих вблизи Смоленской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 2. С. 25–36.
3. Аладинская В.В. К вопросу о родовой травме шейного отдела позвоночника плода и новорожденно-го // Пренатальная диагностика. 2012. Т. 11. № 1. С. 92–95.
4. Губин А.В. Острая кривошея у детей. Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2010, 72 с.
5. Михайлов М.К. Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001, 100–101 с.
6. Зубарев А.Р., Неменова Н.А. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей. — М.: ВИДАР. 2006. С. 7–23.
7. Hofmann V., Deeg K. H., Hoyer P.F. Ultraschall-diagnostik in Pediatric und Kinderchirurgie // Gejrg. Thiem. Verlag. Stuttgart. 2005. S. 181–190.
8. Логинов В.Г., Федулов А.С., Логинова И.А. Перинатальные поражения и аномалии развития нервной системы. Учеб.-метод. пособие. — Мн.: БГМУ. 2010. 18 с.
9. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2005. С. 26–39.
10. Ульрих Э.В., Губин А.В. Признаки патологии шеи в клинических синдромах: пособие для врачей. — СПб.: Синтез Бук. 2011. 80 с.
11. Уткузова М.А. Родовые повреждения позвоночника и спинного мозга у новорожденных // Вертебрология. 1994. № 2. С. 17–19.
12. Медведев Б.И., Блинов А.Ю., Гаврикова О.А. Родовая травма шейного отдела позвоночника: всегда ли виноваты акушеры? // Пренатальная диагностика. 2004. Т. 3. № 1. С. 52–55.
13. Lustrin E.S. Pediatric cervical spine normal anatomy, variants and trauma // RadioGraphics. 2003. Vol. 23. P. 539–560.

Поступила: 11.02.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, М.О. Гончаров**

**ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ С  $^{99m}\text{Tc}$ -ТЕХНЕТРИЛОМ И  
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ДИНАМИЧЕСКИМ  
КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ  
ТКАНЕЙ**

**A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Ya.A. Shchipakhina, M.O. Goncharov**

**$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI Perfusion Scintigraphy and Dynamic Contrast Enhanced  
Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

**Цель:** Определить возможности перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в диагностике сарком мягких тканей.

**Материал и методы:** В исследование включены 34 первичных пациента с саркомами мягких тканей. Разработана и внедрена методика перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Метод сравнения — МРТ с динамическим контрастированием (МРТ-ДК).

**Результаты:** Выполнено 47 парных сравнительных исследований по определению показателей перфузии опухоли.

**Выводы:** 1) Разработана методика перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для диагностики сарком мягких тканей. 2) Методики перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в определении уровня перфузии сарком мягких тканей и при необходимости могут быть взаимозаменяемыми.

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, перфузионная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, МРТ с динамическим контрастированием

**Purpose:** To determine the ability of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI perfusion scintigraphy in the diagnosis of soft tissue sarcomas.

**Material and methods:** The study included 34 patients with primary soft tissue sarcomas. The methodology  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI perfusion scintigraphy was developed and implemented. Comparison method is dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

**Results:** 47 paired relative studies were performed to determine tumor's perfusion.

**Conclusion:** 1) The method of perfusion scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in the diagnosis of soft tissue sarcomas was developed. 2) The methods of perfusion scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and MRI with dynamic contrast have similar diagnostic capabilities in determining the level of perfusion of soft tissue sarcomas and may be used interchangeably.

**Key words:** soft tissues sarcomas,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI perfusion scintigraphy, dynamic contrast-enhanced MRI

**Введение**

Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа различных по своим клиническим и морфологическим признакам злокачественных новообразований, происходящих из любых неэпителиальных внескелетных тканей. В эту группу также включены опухоли из шванновских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом поведении мягкотканые саркомы ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинико-морфологические варианты ее существенно различаются между собой по агрессивности и клиническому поведению.

На СМТ приходится приблизительно 1 % всех злокачественных новообразований человека. Приблизительно треть заболевших составляют лица моложе 30 лет. Летальность на первом году достигает 22,3 %. При профилактическом осмотре выявляется только 6,3 % случаев СМТ. В детском возрасте саркомы мягких тканей по частоте занимают пятое место среди всех

злокачественных новообразований (девочки 6,4 %, мальчики — 5,1 %) [1].

Прогноз при СМТ неблагоприятный, что связано с их склонностью к раннему метастазированию. При IV стадии сарком мягких тканей 5-летняя выживаемость не превышает 20 % [1].

Своевременная комплексная диагностика СМТ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость [1].

Анатомо-топографические методы, такие как УЗИ, рентгенологическое исследование, РКТ, МРТ дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами. Из методов структурной визуализации магнитно-резонансная томография с применением контрастных веществ (КВ) является одним из самых точных методов обследования. Поскольку СМТ являются хорошо васкуляризированными новообразованиями, применение дополнительных методик, позволяющих определять уровень перфузии, позволяет повысить информативность комплексной диагностики. Известно, что самые ранние изменения в опухоли во время лечения проявляются в виде нарушений её кровоснабжения. Применение методик,



позволяющих оценивать уровень перфузии опухоли, является необходимым условием для ранней оценки эффективности противоопухолевой терапии СМТ. МРТ с динамическим контрастированием (МРТ-ДК) позволяет определять уровень перфузии опухоли и с успехом может применяться для оценки эффективности противоопухолевого лечения [2, 3].

В оценке диагностических возможностей при новообразованиях различной локализации особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методу ядерной медицины (ЯМ). Методики «функциональной визуализации» (гамма-сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях (начиная с первого курса химиотерапии) [4–6].

Наиболее перспективной методикой диагностики опухолей мягких тканей в ядерной медицине является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура — высокой разрешающей способностью [4, 5, 7]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей помимо ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП):  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил (международное название  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) [4, 5].  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил является удобным для диагностического применения РФП с физической и методологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Однако из-за физиологических особенностей биораспределения РФП имеет ограничения в диагностике опухолей органов живота и таза. Из обзора научной литературы известно, что сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом используется для решения нескольких диагностических задач:

- дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных образований путём определения биологической активности опухоли;
- стадирование опухолевого процесса;
- оценка перфузии опухоли;
- оценка эффективности противоопухолевого лечения;
- прогнозирование эффективности химиотерапии.

Несмотря на то, что  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил уже давно и с успехом применяется в ядерной медицине, некоторые его диагностические аспекты остаются неясными. На основании личного опыта применения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в диагностике опухолей мягких тканей и обзора научной литературы были сформулированы цель и задачи настоящей работы [8,9].

Цель исследования: повышение эффективности диагностики сарком мягких тканей.

Задачи: 1) разработать методику перфузионной сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом для диагностики сарком мягких тканей;

2) провести сравнение диагностических возможностей перфузионной сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом и МРТ с ДК в диагностике сарком мягких тканей.

## Материал и методы

В наше исследование включены 34 пациента (синовиальная саркома — 13, злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) — 5, злокачественная шваннома — 4, липосаркома — 4, опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО — 3, лейомиосаркома — 3, рабдомиосаркома — 2).

С целью получения достоверных результатов исследования применяли следующие критерии отбора пациентов:

- гистологическая верификация опухоли до лечения с определением степени её дифференцировки (Grade) и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по окончании комплексного лечения;
- размер опухолевого образования не менее 2 см в наибольшем измерении (связано с ограниченным разрешением диагностической аппаратуры);
- до исследования больные не получали противоопухолевого лечения.

В настоящем исследовании нами была разработана методика динамической сцинтиграфии. При выборе подходящего для нашего исследования РФП (это визуализация сосудистой сети) мы остановились на  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетриле. Этот РФП обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками:

- быстрое прохождение через сосудистое русло. Через несколько секунд после в/в введения РФП наступает визуализация патологической сосудистой сети опухоли. Через 2–3 мин РФП покидает сосудистое русло и начинает аккумулироваться в мягких тканях;
- туморотропные свойства. РФП накапливается большинством злокачественных опухолей. Визуализация происходит на 15–20 минуты после в/в введения;
- разная скорость «вымывания» РФП из опухоли, зависящая от индивидуальных особенностей злокачественных клеток и, в частности, от уровня Р-гликопротеина, отвечающего за выведение из клетки посторонних веществ. Это свойство РФП может использоваться для прогнозирования эффективности химиотерапии.

Принимая во внимание все эти свойства,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил может с успехом использоваться не только для оценки опухолевой перфузии, но для определения активности опухолевых клеток и прогноза эффективности химиотерапии. То есть после одного в/в введения пациенту РФП можно получить

важную диагностическую информацию об опухоли в разные временные интервалы: её кровоснабжении, активности и устойчивости к химиотерапии. В настоящей работе мы исследовали только кровоснабжение опухоли.

Вводимая активность РФП составляла от 370 до 740 МБк. Исследования проводились на двухдетекторной гамма-камере Siemens (Symbia E) с использованием программ для обработки 3 Phase Bone. РФП вводили внутривенно струйно под жгутом, когда больной находился на аппарате. С момента снятия жгута начинали регистрацию.

Перфузионная фаза исследования включала 60 последовательных кадров по 2 с. Общая продолжительность исследования составляла 2 мин. Это время, когда основной пул РФП после внутривенного введения ещё не покинул кровеносные сосуды. На этой фазе определялся уровень кровоснабжения опухоли.

Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами путем сглаживания, контрастирования изображения и суммирования динамических кадров. На первом этапе обработки проводилась визуальная оценка полученных сцинтиграмм, которая заключалась в определении наличия или отсутствия гиперфиксации РФП в опухоли. На втором этапе проводили полуколичественный анализ уровня накопления РФП в патологическом очаге. Для этого на мониторе компьютера выбирались две зоны интереса. Первая зона интереса соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровых тканей. Рассчитывали количественный показатель перфузии в патологическом очаге, выраженный в процентах. Применяли стандартизированную программу 3 Phase Bone, используемую для обработки результатов трехфазной остеосцинтиграфии.

Методом сравнения являлась магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием. В качестве протокола МРТ-ДК применялась двумерная импульсная последовательность Flash2D (fast low-angle shot) в  $T_1$  взвешенные изображения со 100–200 повторяющимися ультрабыстрыми сериями. Каждая серия длилась 1,5–3 с. В качестве КВ применялся препарат «Омнискан».

## Результаты и обсуждение

Было выполнено 34 парных сравнительных исследований по определению показателей перфузии опухоли (перфузионная сцинтиграфия и МРТ-ДК) до лечения. У 13 из 34 пациентов исследование выполнено дважды (до лечения и перед операцией). Всего выполнено 47 парных исследований.

В соответствии с поставленной задачей исследования была определена взаимосвязь между показателями перфузионной сцинтиграфии и МРТ-ДК. Сравнивались количественные показатели перфузии

опухоли, полученные от двух методик: средний уровень аккумуляции РФП в опухоли ( $ОН_{ср}$ ) и показатель средней интенсивности (Mean) динамического контрастирования всего объема опухоли. Для статистической обработки данных использовался ранговый корреляционный анализ по методу Пирсона с определением рангового коэффициента корреляции  $r$ , который показывает, в какой степени изменение значения одного признака сопровождается изменением значения другого в данной выборке (см. рис. 1). Использовалась программа для обработки исходных данных Statistica Ver.10.

Установлена прямая умеренная корреляционная зависимость. Доля объясняемой дисперсии 11,7 %. Следует пояснить, что значения коэффициента изменяются в интервале от  $-1$  до  $+1$ . Крайние значения указывают на линейную зависимость признаков, нуль — на её отсутствие. Знак плюс или минус при коэффициенте указывает на направление связи. Доля объясняемой дисперсии — это доля вариальности одного признака, зависящая от вариальности другого.

Как видно из рассчитанных показателей корреляционного анализа, метод перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и метод МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в визуализации сосудистой сети опухоли. Иными словами, при удачной визуализации сосудистой сети опухоли одной методикой следует ожидать схожих результатов от другой, и наоборот.

Из литературы известно, что сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом успешно используется для оценки эффективности лечения опухолей костей (преимущественно остеосаркомы) и мягких тканей.

Один из механизмов аккумуляции РФП в опухоли напрямую связан со степенью её кровоснабжения. СМТ представляют собой хорошо васкуляризированные опухоли. В процессе лечения патологическая со-

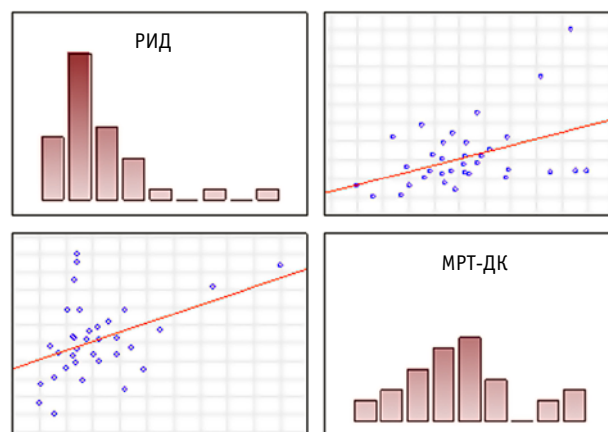


Рис. 1. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между показателями перфузионной сцинтиграфии и МРТ-ДК.  $r = 0,3416$  ( $p < 0,05$ ),  $r^2 \times 100 = 11,7\%$

судистая сеть опухоли подвергается регрессии. Из литературных источников известно, что сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI можно использовать для оценки степени перфузии опухоли [10]. Следовательно, если противоопухолевое лечение приводит к регрессии сосудистой сети, то это должно отражаться на результатах сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Чем эффективнее противо-

опухолевое лечение, тем быстрее наступает регрессия кровеносной сети опухоли, что приводит к снижению уровня перфузии. Так, в исследовании Özcan Z. получена корреляционная зависимость между уровнем аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в опухоли и степенью её перфузии, определяемая при динамической остеосцинтиграфии, равная  $r = 0,7$  ( $p < 0,05$ ) [11].

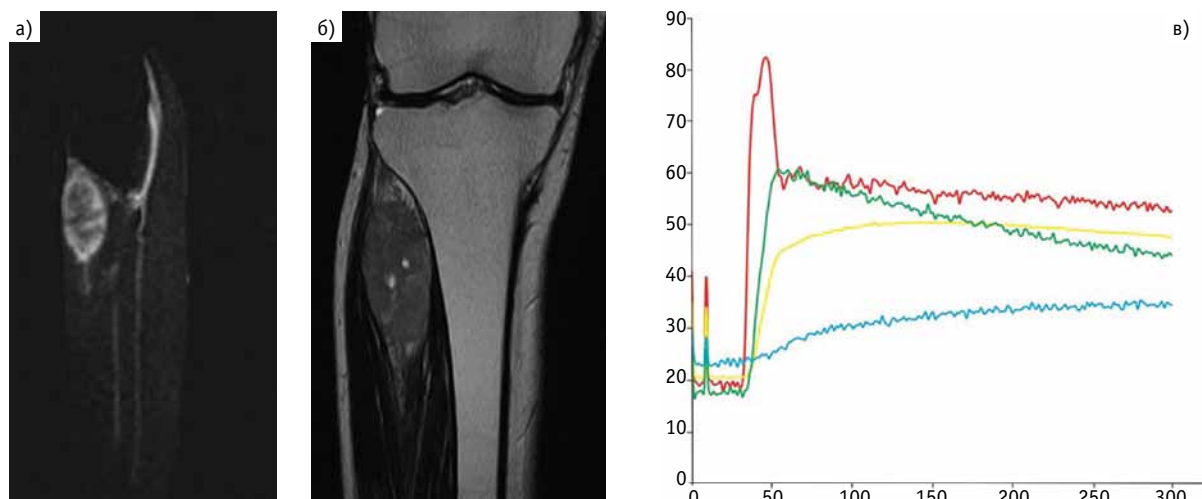


Рис. 2. МРТ правой голени с динамическим контрастированием до лечения: а) первые секунды исследования с динамическим контрастированием, sub T<sub>1</sub>. Определяется опухолевое образование, активно накапливавшее КВ; б) визуализация опухоли в режиме T<sub>2</sub>; в) перфузионные кривые; красный — артерия, жёлтый — опухоль целиком, зелёный — участок в опухоли, голубой — мышца

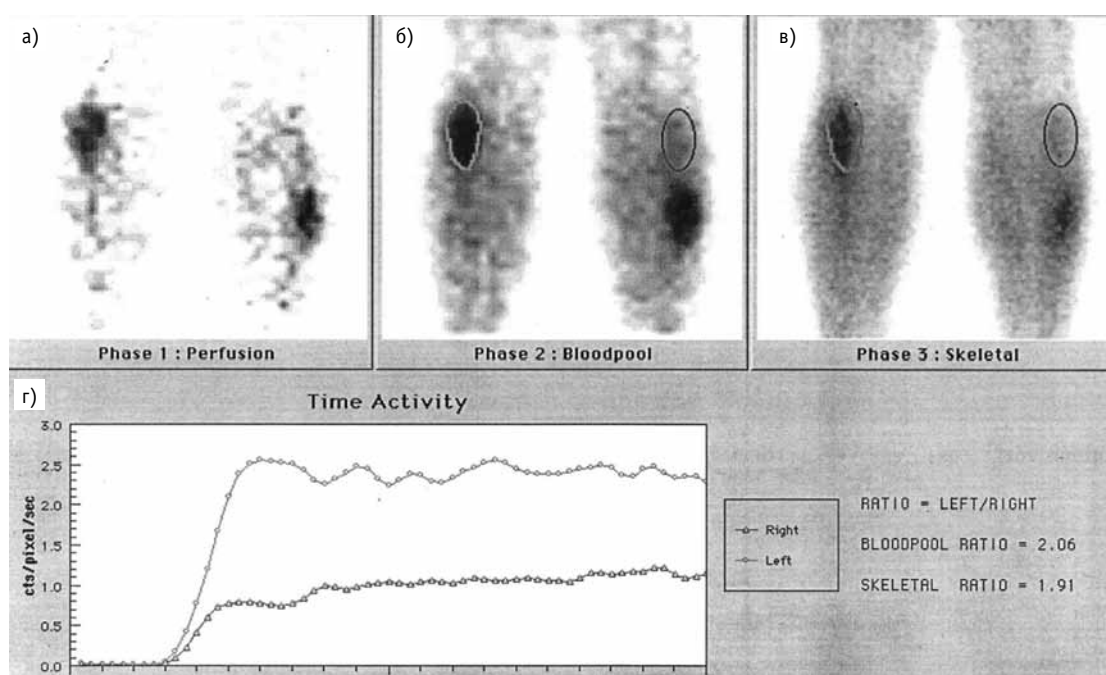


Рис. 3. Перфузионные сцинтиграммы голени с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом до лечения: а) первые секунды исследования, на которых визуализируются два патологических высоко васкуляризованных очага в правой и левой голени; б) статическая перфузионная сцинтиграмма, состоящая из 60 снимков в динамике; в) статическая отсроченная сцинтиграмма через 15 мин после внутривенного введения РФП; на этом этапе РФП уже покинул сосудистое русло; г) перфузионные кривые. Расчёт показателей накопления РФП по самому крупному очагу в правой голени. На графике верхняя кривая соответствует кровотоку опухоли, нижняя — мышечному кровотоку контрлатеральной области.  $\text{ОН}_{\text{cp}} = 206 \%$

Известно что, снижение уровня аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в опухоли в процессе лечения может происходить по двум основным причинам: 1) уменьшение перфузии опухоли; 2) снижение митохондриального индекса в результате некротических и пренекротических процессов в опухоли. Нарушение кровоснабжение опухоли происходит раньше, чем на-

ступают некротические изменения. Поэтому раннее определение эффективности проводимой химиотерапии у больных с СМТ должно быть направлено на контроль показателей перфузии опухоли. Для этих целей МРТ-ДК и сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом являются наиболее подходящими методами диагностики.

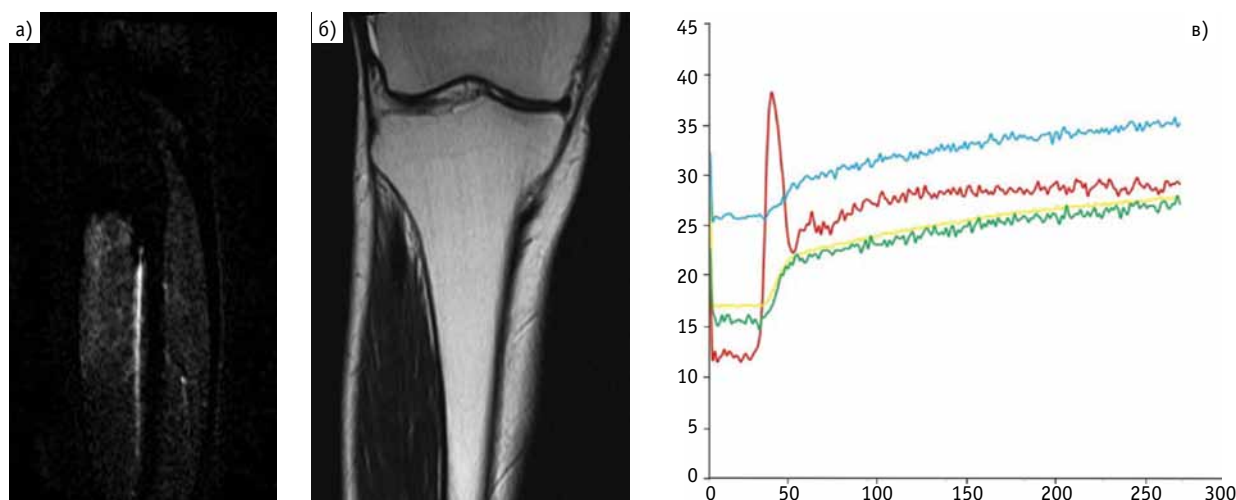


Рис. 4. МРТ правой голени с динамическим контрастированием. После химиотерапии. Опухоль не визуализируется: а) первые секунды исследования, динамический режим; б)  $T_2$  режим; в) перфузионные кривые; красный — артерия, жёлтый — опухоль целиком, зелёный — участок в опухоли, голубой — мышца

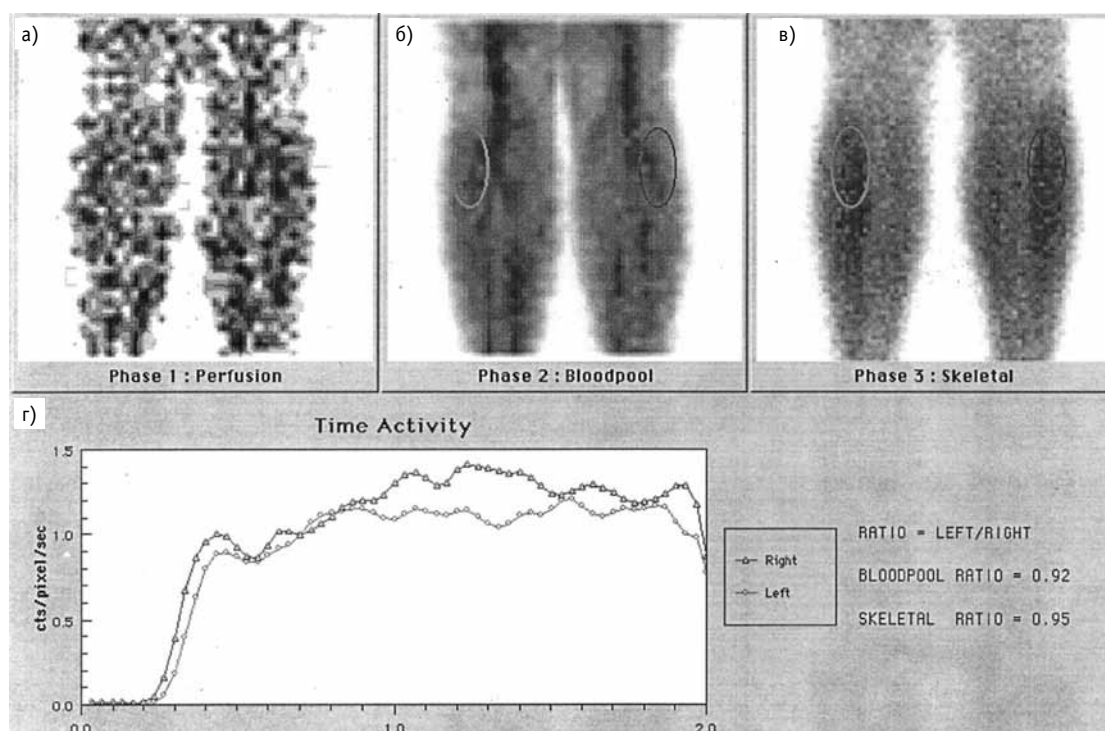


Рис. 5. Перфузионные сцинтиграммы голени с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом после химиотерапии: а) первые секунды исследования; б) статическая перфузионная сцинтиграмма, состоящая из 60 снимков в динамике; в) статическая отсроченная сцинтиграмма через 15 мин после внутривенного введения РФП; г) перфузионные кривые. Распределение кровотока симметричное, равномерное на всем протяжении фазы исследования. На графике верхняя кривая соответствует кровотоку в проекции опухоли, нижняя мышечному кровотоку контрлатеральной области. Кривые практически совпадают

Поскольку обе методики обладают схожими показателями, то при выборе той или иной из них следует учитывать методологические и экономические аспекты. Так, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом является более предпочтительной с радиационно-гигиенической точки зрения, поскольку  $^{99m}\text{Tc}$  обладает малым периодом полураспада ( $T_{1/2} = 6,02$  ч), что обуславливает незначительную лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, препарат доступен для любой лаборатории радионуклидной диагностики. Помимо определения перфузии опухоли, можно выполнить статическую сцинтиграфию как с туморотропным РФП через 15–20 мин после в/в введения, а через 3 ч – отсроченную статическую для расчёта индекса вымывания РФП из опухоли. Стоимость сканирования ниже, чем МРТ-ДК. Ограничением метода является невозможность диагностики опухолей живота и таза: из-за физиологической гиперфиксации РФП в органах мочевого выделения, кишечника и печени визуализация опухолей данных областей затруднена.

При МРТ-ДК отсутствуют лучевые нагрузки. Также МРТ-ДК является методом выбора при локализации опухолевого процесса в области живота и малого таза. Из недостатков метода следует указать высокую стоимость, которая складывается из цен самого исследования и контрастного препарата. Кроме того продолжительность исследования несопоставимо больше: 20–30 мин против 2 мин при перфузионной сцинтиграфии. У пациентов с выраженным болевым синдромом это может сыграть решающую роль в выборе в пользу сцинтиграфии.

Ниже приведен клинический пример.

Пациент Г., 50 лет, диагноз ЗФГ мягких тканей правого коленного сустава ( $G_3$ ). Состояние после хирургического лечения в 2010 г. Прогрессирование в октябре 2012 г. с метастатическим поражением лёгких и мягких тканей обеих голеней.

При обследовании: МРТ. В мягких тканях обеих голеней определяются опухолевые узлы неоднородной солидной структуры. Справа по передненаружной поверхности верхней трети голени размером  $71 \times 33 \times 37$  мм. Слева по передненаружной поверхности средней трети голени размером  $60 \times 36 \times 29$  мм (см. рис. 2 и 3). Гистологический диагноз подтверждён – ЗФГ,  $G_3$ . Госпитализирован в клинику для проведения полихимиотерапии (ПХТ).

Пациенту проведено 5 курсов ПХТ по схеме HD AI (ифосфомид, месна, доксорубин, нейпомакс). При контрольном обследовании при МРТ выявлено сокращение опухолевых узлов до  $54 \times 1 \times 9$  и  $28 \times 7 \times 7$  мм соответственно (см. рис. 4 и 5).

После 5 курсов ПХТ пациенту выполнена радикальная операция по удалению двух рецидивных узлов. Гистология: клиничко-морфологическая картина рецидива ЗФГ ( $G_3$ ), плеоморфного варианта с признаками IV степени патоморфоза.

## Выводы

1. Разработана методика перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для диагностики сарком мягких тканей.

2. Методики перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в определении уровня перфузии сарком мягких тканей и при необходимости могут быть взаимозаменяемыми.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ. 2014. 226 с.
2. Tang W.Q., Le W.J., Wang P.Z. et al. Evaluation of soft tissue lesions affecting the masticator space with dynamic contrast enhanced MRI // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2013. Vol. 48. № 12. P. 711–715.
3. Meyer J.M., Perlewitz K.S., Hayden J.B. et al. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates // *Clin. Cancer Res*. 2013. 15. № 19. P. 6902–6911.
4. Шириев С.В. Ядерная медицина в онкологии // В сб. «Энциклопедия клинической онкологии» Под ред. М.И. Давыдова – М.: РЛС-2004. 2004. С. 117–125.
5. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: STT. 2004. 370 с.
6. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation // *Cancer Imaging*. 2005. Vol. 5, P. 66–72.
7. Moon L., McHugh K. Advances in pediatric tumor imaging // *Arch. Dis. Child*. 2005. Vol. 90. № 6. P. 608–611.
8. Крылов А.С., Поляков В.Г., Шириев С.В. Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в первичной диагностике сарком мягких тканей у детей // В сб. «Детская онкология» – М. 2011. № 1. С. 23–32.
9. Крылов А.С., Поляков В.Г., Шириев С.В. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом // В сб. «Онкопедиатрия» – М. 2014. №2. С.42–48.
10. Taki J., Sumiya H., Tsuchiya H. et al. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with Technetium-99m-MIBI scintigraphy // *J. Nucl. Med*. 1998. Vol. 39. № 5. P. 501–506.
11. Özcan Z., Burak Z., Erinc K. et al. Correlation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi uptake with blood- pool and osseous phase  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP uptake in malignant bone and soft-tissue tumours // *Nucl. Med. Commun*. 2001. Vol. 22, P. 679–683.

Поступила: 30.06.2016

Принята к печати: 28.09.2016



**А.Д. Рыжков<sup>1</sup>, С.В. Ширяев<sup>1</sup>, Г.Н. Мачак<sup>2</sup>, Н.В. Кочергина<sup>1</sup>,  
Я.А. Щипахина<sup>1</sup>, А.С. Крылов<sup>1</sup>, А.С. Неред<sup>1</sup>**

**ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов  
остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции**

**A.D. Ryzhkov<sup>1</sup>, S.V. Shiryayev<sup>1</sup>, G.N. Machak<sup>2</sup>, N.V. Kochergina<sup>1</sup>,  
Ya.A. Shchepakina<sup>1</sup>, A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.S. Nered<sup>1</sup>**

**SPECT/CT in Treatment Monitoring of Bone Metastases of Osteosarcoma  
with Ultrasound Thermal Ablation Method**

РЕФЕРАТ

**Цель:** Показать возможности ОФЭКТ/КТ-контроля лечения метастазов в костях остеосаркомы с помощью ультразвуковой термоабляции.

**Материал и методы:** ОФЭКТ/КТ-наблюдение за больным с метастазами в костях остеосаркомы, подвергшимся лечению ультразвуковой термоабляцией.

**Результаты:** С помощью ОФЭКТ/КТ выявлен метастаз остеосаркомы в костях. Осуществлено динамическое наблюдение в процессе лечения. Эффект от лечения, вызываемый термоабляцией, проявляется в ранние сроки (наблюдался через 1 мес. Эффект от лечения заключается в отсутствии накопления остеотропного радиофармпрепарата, меченного <sup>99m</sup>Tc, в зоне проведенного лечения.

**Выводы:** ОФЭКТ/КТ исследование является демонстративным методом раннего определения степени патологического метаболизма в костных метастазах остеосаркомы при лучевой терапии и ультразвуковой термоабляции. ОФЭКТ/КТ является эффективным методом контроля лечения метастазов в костях с помощью лучевых методов лечения.

**Ключевые слова:** ОФЭКТ/КТ, ультразвуковая термоабляция, костные метастазы остеосаркомы

ABSTRACT

**Purpose:** To demonstrate the diagnostic capabilities to control effects of HIFU treatment in patient with osteosarcoma bone metastases by SPECT-CT method.

**Material and methods.** SPECT/CT treatment monitoring of the patient with bone metastases of osteosarcoma after ultrasound ablation.

**Results:** Metastases were detected in the SPECT/CT-pictures. The dynamic observation during the treatment was carried. The effect of the treatment caused by thermoablative manifests in the early stages (observed after 1 month). The effect of the treatment is the lack of accumulation-seeking radiopharmaceutical labeled with <sup>99m</sup>Tc in the treatment area.

**Conclusion:** SPECT/CT study is a demonstrative method for early determination of pathological metabolism degree at bone metastases of osteosarcoma after HIFU. SPECT/CT is an effective method of treatment monitoring of bone metastases with use of HIFU therapies.

**Key words:** SPECT/CT, HIFU, osteosarcoma bone metastases

**Использованные сокращения:**

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РФП – радиофармпрепарат

УЗ – ультразвуковой

ЭД – эффективная доза

HIFU – High Intensive Focused Ultrasound

HU – коэффициент Хаунсфилда

**Введение**

Внедрение в клиническую практику гибридных технологий, основанных на сочетании возможностей и преимуществ радионуклидных и рентгенологических методов исследования, открывает новые возможности не только более точной первичной диагностики, но контроля эффективности лечения злокачественных опухолей.

Это особенно важно для лечения больных метастазами в костях. Общеизвестно, что костные метастазы являются угрожающим жизни развитием опухолевого процесса, и раннее их обнаружение и контроль лечения способны снизить частоту и тяжесть скелетных осложнений.

Одними из самых трудно поддающимися лечению опухолями являются внутрикостные метастазы остеосаркомы. Совершенствование традиционных методик системного лечения (полихимиотерапия), с одной стороны, и привлечение методов локального воздействия, с другой стороны, позволяют надеяться, что эффективность лечения повысится.

В последние годы у этих пациентов изучаются возможности различных видов термоабляции, в том числе ультразвуковой [1–7].

Опубликованные материалы свидетельствуют о том, что ультразвуковая абляция – High Intensive Focused Ultrasound (HIFU) является перспективным методом лечения как первичных костных опухолей, так и метастазов в костях. Идея использовать высоко-

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: adryzhkov@rambler.ru

<sup>2</sup> НИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. Минздрава РФ, Москва

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: adryzhkov@rambler.ru

<sup>2</sup> N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopaedics. Moscow, Russia

энергетический фокусированный ультразвук для разрушения патологической ткани родилась более 60 лет назад. Очаг некроза при целенаправленном фокусированным ультразвуковым воздействием был получен в 1940 г. [8].

Ультразвуковая абляция базируется на трех известных механизмах. Основным является механизм собственно абляции (лат. *ablatio*, отнятие — направленное разрушение ткани (опухоли, эктопического водителя ритма сердца без физического удаления ткани): ультразвук высокой энергии при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90 °С, достаточное для развития коагуляционного некроза [9]. Вторым является механизм акустической кавитации, приводящий к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса [10]. Повреждения сосудов опухоли, возникающие в процессе ультразвуковой абляции, являются третьим механизмом повреждения ткани [11].

Мониторинг осуществляется с помощью методов функциональной визуализации (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ) и методов анатомо-топографической визуализации (КТ, МРТ, цифровая разностная ангиография). В последнее десятилетие в клиническую практику активно внедряется комбинированный метод — ОФЭКТ/КТ [12–15]. Смысл применения биологически различных методов лучевой диагностики состоит в необходимости получения информации как о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, так и о пространственных и морфоструктурных изменениях в очаге опухолевого поражения [16, 17].

Цель работы — оценка возможности применения гибридного ОФЭКТ/КТ — исследования в диагностике и контроле лечения внутрикостных метастазов остеосаркомы.

## Материалы и методы

Возможности комбинированной ОФЭКТ/КТ-диагностики в выявлении признаков регрессии костных метастазов остеосаркомы демонстрирует следующий клинический пример.

Пациент 36 лет с диагнозом: остеосаркома нижней трети правой бедренной кости, состояние после комбинированного лечения в 2011 г. (неoadьювантная полихимиотерапия по схеме AP: 2 курса — доксорубицин и цисплатин в/в, 3 курса — цисплатин в/арт, после чего выполнено оперативное вмешательство — резекция нижней трети правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом правого коленного сустава). Гистологическое заключение: изменения соответствуют остеосаркоме бедренной кости с выраженным лечебным патоморфозом, объем некротизированной опухоли 93 %.

Проведено 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме IE: 1 курс цисплатин 170 мг в/в за 2 ч в 3 дня + циклофосфан 700 мг в/в за 1 ч в 1 день + доксорубицин 90 мг за 2 ч в 1 день, 1 курс химиотерапии по схеме циклофосфан 700 мг в/в 1 ч, доксорубицин 90 мг в/в 48 ч.

В мае 2012 г. прогрессирование заболевания: выявлен солитарный метастаз в задних отделах крыла левой подвздошной кости (15.05.2012). Лучевая терапия области верхней половины левой подвздошной кости 20.11.2012–13.12.2012, РД — 2,5 Гр, СД изоэффективно 52 Гр при облучении 5 раз в неделю в разовой дозе 2 Гр с эффектом.

В феврале 2014 г. выявлен метастаз в шейке правой бедренной кости (остеопластический, без внекостного компонента, состояние кортикального слоя в проекции опухоли не нарушено).

Рекомендована УЗ-термоабляция очага в правой бедренной кости. Данный пациент находился на постоянном мониторинге и регулярно, с интервалом 3 мес, проходил рентгенорадионуклидное исследование.

Комплексное рентгенорадиологическое исследование проводилось в 2 этапа. Первым этапом являлось получение сцинтиграфического изображения скелета в режиме сканирования всего тела с в/в с остеотропного радиофармпрепарата, меченного <sup>99m</sup>Tc (фосфотех). Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Вводимая активность составила 444 МБк. Эффективная доза 2,5 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ.

Исследования проводились через 3 ч после внутривенного введения РФП. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 15 мин (скорость движения стола 15 см/мин). После получения сцинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения локализации очагов накопления РФП.

Вторым этапом проводилась ОФЭКТ/КТ, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого участка тела и совмещенных изображений (fusion). Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась по стандартной методике и пакету программ, приданных системе Simbia. Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе Simbia T2 фирмы Siemens (низкоэнергетичной) с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 составлял 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Использовались следующие параметры ОФЭКТ:

матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 20 с. Эффективная доза рассчитывалась по формуле:  $E = \text{CTDI}_{\text{vol}} \times L \times K_1 \times K_2$ , где  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  — объемный компьютерно-топографический индекс,  $L$  — длина сканирования в см,  $K_1 = 1$  — дозовый коэффициент для возраста пациента,  $K_2 = 0,019$  — дозовый коэффициент для области исследования. Она составила 2,9 мЗв, а суммарная эффективная доза (ОФЭКТ + КТ) равна 4,5 мЗв.

## Результаты и обсуждение

Пациенту неоднократно проводилась сцинтиграфия костей с момента поступления в клинику перед лечением по поводу основного заболевания. В послеоперационном периоде он лечился и наблюдался по поводу солитарного метастаза остеосаркомы в левой подвздошной кости, состояние после лучевого лечения.

При очередном обследовании на планарной остеосцинтиграмме выявлен очаг гипераккумуляции РФП в проекции проксимального отдела правой бедренной кости (рис. 1).

Проведено ОФЭКТ/КТ-исследование уровня таза — верхних третей бедренных костей для более точного определения топике поражения и исследо-

вания метаболических и структурных особенностей выявленного очага. Ввиду того, что картина при остеосцинтиграфии плоскостная, не был исключен также вариант метастатического поражения пахового лимфоузла, что уже встречалось в нашей практике.

Выявленный очаг повышенного накопления РФП в проксимальном отделе правой бедренной кости полностью соответствует метастазу остеосаркомы (рис. 2).

12.03.2014 и 14.03.2014 проведено 2 сеанса ультразвуковой термоабляции на аппарате НАИФУ в области остеопластического метастаза в шейке правой бедренной кости.

При следующем исследовании 15.04.2014 (рис. 3) обращает на себя внимание практически полное отсутствие накопления РФП в зоне проксимального отдела правого бедра, распространяющееся не только на костную ткань, но и на окружающие мягкие ткани.

При ОФЭКТ/КТ видим отсутствие изменений в правом бедре: очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП — 46 % (1090 НУ) — без динамики. Снижена аккумуляция РФП как в костной ткани, так и в окружающих мягких тканях. При этом КТ-картина мало изменилась, отмечен некоторый рост плотности в ед. Хаунсфилда. Таким образом, основная диагностическая информация получена с помощью радионуклидного метода ОФЭКТ.

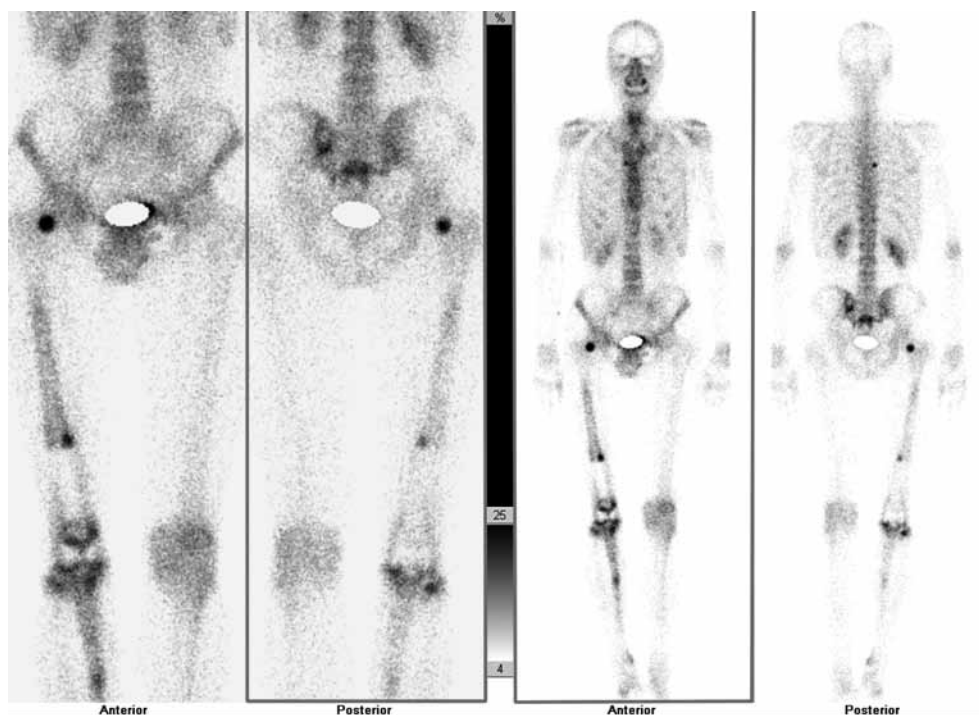


Рис. 1. Состояние после резекции правой бедренной кости с эндопротезированием правого коленного сустава.

На остеосцинтиграммах определяется дефект накопления РФП соответственно установленному эндопротезу с повышением накопления РФП в местах его креплений. Определяются очаги повышенного накопления РФП в области крыла левой подвздошной кости (состояние после лучевой терапии, без динамики в течение двух лет наблюдения), в проекции хирургической шейки правой бедренной кости, в крестце S4–5 (возможно, посттравматические изменения), правой половине 6-го грудного позвонка



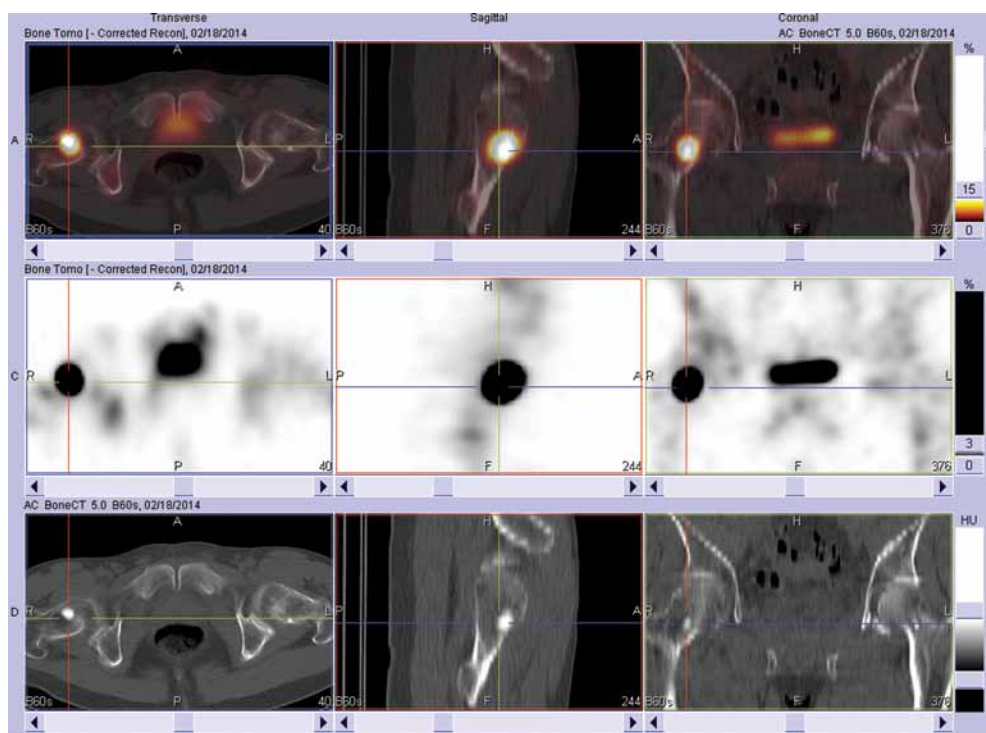


Рис. 2. В проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с высоким уровнем накопления РФП – 7500 % (958 HU)

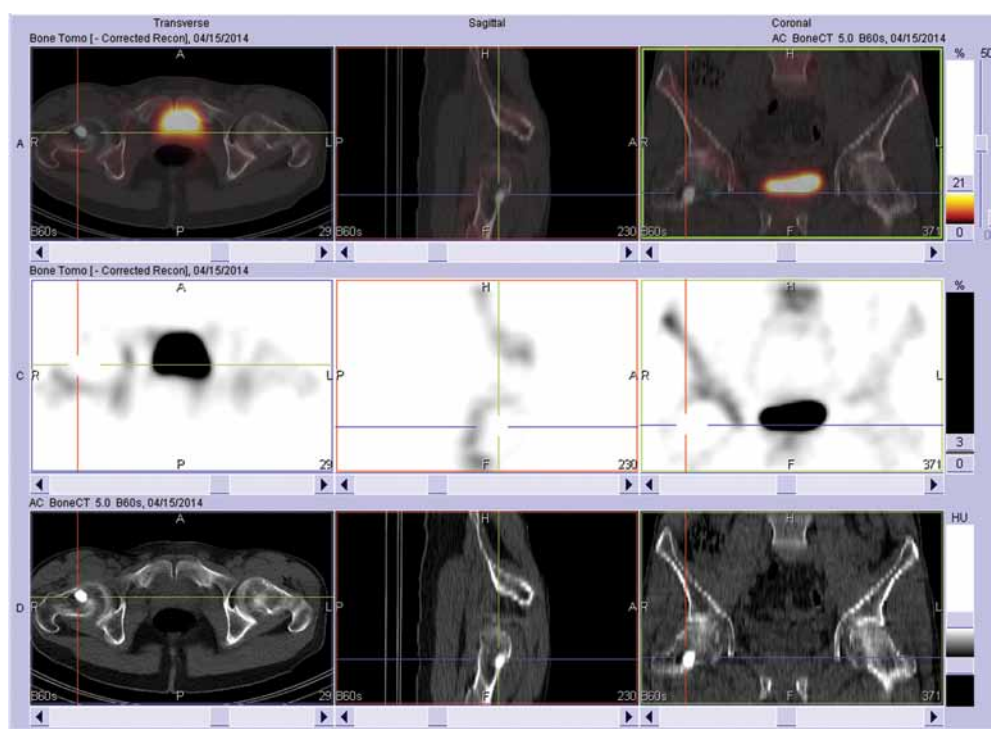


Рис. 3. На томограммах проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП – 44 % (977–1096 HU) – уровень накопления РФП более чем вдвое ниже нормы. **Заключение: метастаз остеосаркомы в правой бедренной кости, состояние после лечения. Выраженная положительная динамика**

## Заключение

Таким образом, ОФЭКТ/КТ-исследование является очень демонстративным методом, способным выявлять нюансы, которые при раздельном применении этих технологий диагностики могли быть не выявлены или трактованы неверно.

Так, впервые мы наблюдаем эффект ультразвуковой абляции при лечении метастазов в костях. Эффект от лечения (вызываемый абляцией коагуляционный некроз всех тканей, которые попадают на пути пучка) проявляется очень быстро и наглядно. Интересно, что дефект накопления РФП имеет округлую форму и, очевидно, обусловлен направлением ультразвуковой волны и соответствует ее диаметру, отраженному от фокусированной линзы при УЗ-абляции. Отсутствие включения РФП в первую очередь отражает нарушение регионарной гемодинамики. Это является следствием, как минимум, одного из эффектов УЗ-абляции, а именно, повреждения сосудов опухоли, приводящего к локальному отсутствию кровоснабжения. РФП просто не доставляется в данную область. Кроме того, контрастное отсутствие включения РФП (так называемая минус-ткань) вполне соответствует проявлениям вероятного некроза тканей. Данное наблюдение демонстрирует очевидные преимущества комбинированного метода ОФЭКТ/КТ в диагностике и динамическом наблюдении больных с метастатическим поражением костей и позволяет рекомендовать более широкое применение данного метода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В., Богданов Е.Г. Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор литературы и собственные наблюдения) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. № 70. 4/2008.
2. Chen W., Zhu H., Zhang L., Li K. et al. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation // Radiology. 2010. Vol. 255. № 3. P. 967–978. doi: 10.1148/radiol.10090374.
3. Li C., Wu P., Zhang L., Fan W. et al. Osteosarcoma: limb salvaging treatment by ultrasonographically guided high-intensity focused ultrasound // Cancer. Biol. Ther. 2009. Vol. 8. № 12. P. 1102–1108. Epub 2009 Jun 27.
4. Li C., Wu P., Zhang L., Fan W. et al. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound // Cancer. 2010. Vol. 15. P. 116. № 16. P. 3934–3942. doi: 10.1002/cncr.25192.
5. Orgera G., Monfardini L., Della Vigna P. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results // Radiol Med. 2011. Vol. 116. № 5. P. 734–748. doi: 10.1007/s11547-011-0634-4. Epub 2011 Feb 1.
6. Wu F., Chen WZ., Bai J. et al. Pathologic changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound // Ultrasound Med. Biol. 2001. Vol. 27. P. 1099–1106.
7. Yu W., Tang L., Lin F. et al. High-intensity focused ultrasound: Noninvasive treatment for local unresectable recurrence of osteosarcoma // Surg. Oncol. 2014. Nov. 14. pii: S0960-7404(14)00075-9. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.001.
8. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology // J. Gen. Physiol. 1942. Vol. 26. P. 179–193.
9. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound // Ultrasonics. 2004. Vol. 42. P. 1087–1093.
10. Mason T.J. A sound investment // Chem Ind. 1998. P. 878–882.
11. Wu F., Chen WZ., Bai J. et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies // Ultrasound Med Biol. 2002. Vol. 28. P. 535–542.
12. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 1. С. 56–63.
13. Caglar M., Tuncel M., Velipasoglu Z., Karakaya J. Incremental diagnostic value of SPECT/CT in patients with suspected bone metastases // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. P. 418–425.
14. Keidar Z., Israel O., Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications // Semin. Nucl. Med. 2003. Vol. 33. P. 205–218.
15. Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M. et al. Added value of SPECT // CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. Radiology. 2006. Vol. 238. P. 264–271.
16. Buck K., Nekolla S., Ziegler S. SPECT/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 1305–1319. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
17. Romer W., Nomayr A., Uder M. et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. P. 1102–1106.

Поступила: 18.01.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

С.Е. Ульяненко<sup>1</sup>, А.Н. Соловьев<sup>1,2</sup>, В.М. Литяев<sup>1</sup>, В.В. Федоров<sup>1</sup>,  
С.Н. Корякин<sup>1</sup>

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФОТОН- И ПРОТОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЗОЛОТА

S.E. Ulianenko<sup>1</sup>, A.N. Soloviev<sup>1,2</sup>, V.M. Lityaev<sup>1</sup>, V.V. Fedorov<sup>1</sup>, S.N. Koryakin<sup>1</sup>

### Monte-Carlo Simulation of Photon and Proton Capture Therapy with Gold Compounds

РЕФЕРАТ

**Цель:** Теоретическое обоснование и моделирование с использованием метода Монте-Карло процессов, протекающих при фотон- и протон-захватной терапии (ФЗТ и ПЗТ соответственно) с использованием наночастиц золота.

**Материал и методы:** Математическое моделирование ФЗТ проводили с использованием программ MCNP, тогда как ПЗТ, в т.ч. дополнительные модельные эксперименты для объяснения принципов действия протон-захватных реакций, моделировали с использованием пакета CERN Geant4 и собственных разработанных программных средств на языках C++ и Python.

**Результаты:** Моделирование бинарной терапии в условиях добавления золота в опухоль в концентрации 10 мг на 1 г ткани показало двукратное увеличение поглощенной дозы при ФЗТ на рентгеновской установке, предположительно, посредством взаимодействия  $\gamma$ -квантов с электронными оболочками атомов и вызванными этими процессами каскадом электронов. Добавление золота в концентрациях 1 мг на 1 г ткани для ПЗТ дает возможность говорить о качественном изменении поглощенной дозы в фантоме, однако в зависимости от энергии протонов, доза в ткани с золотом может быть как выше на 15 % (для протонов энергии 50 МэВ), так и ниже (до 15 %, для протонов от 150 до 250 МэВ), так и сохраняться на том же уровне (для протонов с энергией 100 МэВ). Дополнительные эксперименты, проведенные с целью попытки объяснения данных результатов, предполагают, что с увеличением энергии протонов растет число возможных каналов реакций, в то время как число самих реакций на золоте уменьшается. Также с ростом энергии протонов снижается число упругих соударений протонов с золотом, что свидетельствует, в первую очередь, о значительном уменьшении сечения реакции.

**Выводы:** Двукратный выигрыш в дозе при ФЗТ с препаратами золота свидетельствует о ее возможном применении и внедрении в клиническую практику. ПЗТ и перспективы ее дальнейшего использования требуют проведения дополнительных исследований, связанных как с улучшением физических моделей, так и с валидизацией возможного биологического действия.

**Ключевые слова:** Метод Монте-Карло, фотон-захватная терапия, протон-захватная терапия, соединения золота

ABSTRACT

**Purpose:** Theoretical and numerical simulation using Monte-Carlo method to assess the proof-of-concept mechanism of photon and proton capture therapy with gold compounds and solutions.

**Material and methods:** The simulation of photon capture therapy is done with MCNP code, the proton capture therapy using Geant4 framework and our own developed software methods C++ and Python. Both simulations carried with tissue-equivalent phantom. The number of additional simulations was required to find the theoretical mechanism of proton capture therapy.

**Results:** The 10 mg per 1 g Au-based tissue compound resulted in doubling the absorbed dose value mainly due to interaction  $\gamma$ -quanta with electron shells of atoms and induced cascade of electrons. The 1 mg per 1 g Au-based tissue compound for the proton capture therapy may result in qualitative changes in absorbed dose distribution, resulted in 15 % few dose for 50 MeV proton, 15 % higher dose for 150–250 MeV protons and same dose for 100 MeV protons. The additional experiments and simulations may be further required for proper investigation of such effects. And also with a proton energy increase there is a decrease of number of elastic collisions with gold compounds, which demonstrates significant reduction of the reaction cross section.

**Conclusion:** The Au-based solutions may be kindly introduced into clinical practice for the photon capture therapy, on the other side, the proton capture therapy are yet to be implemented under both the physical interaction models improve as well as qualitative assessment of radiobiology effect.

**Key words:** Monte-Carlo method, photon capture therapy, proton capture therapy, gold compounds

## Введение

Повышение эффективности лучевой терапии остается актуальной проблемой медицины, решение которой достигается путем как снижения дозой нагрузки на здоровые ткани, так и преодоления радиорезистентности целого ряда опухолей. Поиск новых подходов реализуется, в т.ч. в рамках бинарных методов лучевого действия — захватной терапии, среди

которой, наряду с традиционно обсуждаемой нейтроно-захватной [1], выделяются методы фотон-захватной терапии (ФЗТ), а в последнее время, вместе с повышением интереса к адронной терапии, и протон-захватной терапии (ПЗТ) [2].

Физический принцип ФЗТ основан на увеличении локального энерговыделения в биологической ткани, при наличии в ней специальных препаратов,

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: ustev@mail.ru

<sup>2</sup> Институт физики высоких энергий, Протвино

<sup>1</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia. E-mail: ustev@mail.ru

<sup>2</sup> Institute for High Energy Physics, Protvino, Russia

содержащих элементы с большим атомным номером  $Z$ , при облучении фотонами рентгеновского спектра [3]. При этом выделение энергии обусловлено электронами фотопоглощения и последующими процессами испускания Оже-каскадов [3] (вылет электронов Ожэ и Костера-Кронинга с замещением вакантных мест с нижних подуровней электронной оболочки и с эмиссией характеристического излучения). Традиционно [3, 4] к препаратам для ФЗТ относят гадолиний-содержащие препараты, однако применение соединений, содержащих наночастицы золота, может быть также эффективно [5].

Физический принцип ПЗТ, особенно с препаратами золота, напротив, остается до конца невыясненным. В то же время, в ряде зарубежных исследований было экспериментально подтверждено усиление терапевтического эффекта и повышение локальной дозы на клетках млекопитающих [6, 7].

В настоящей работе, помимо проведения прямой оценки локального повышения поглощенной дозы в тканеэквивалентном фантоме с добавлением золота в концентрациях 10 мг золота на 1 г ткани для ФЗТ и 1 мг на 1 г ткани для ПЗТ, была предпринята попытка теоретического обоснования полученных результатов путем Монте-Карло моделирования реакций, которые могут протекать на золоте и в ткани с добавлением золота, в зависимости от энергии падающих протонов.

## Материал и методы

В модельном опыте с использованием гамма-квантов в качестве источника излучения использовалась модель реальной рентгеновской установки, спектр излучения которой показан на рис. 1. Расчет поглощенных доз в водном фантоме от источника рентгеновского излучения проводили по программе MCNP5 [8]; геометрия источника — расположенный вблизи фантома диск, с мононаправленным пучком.

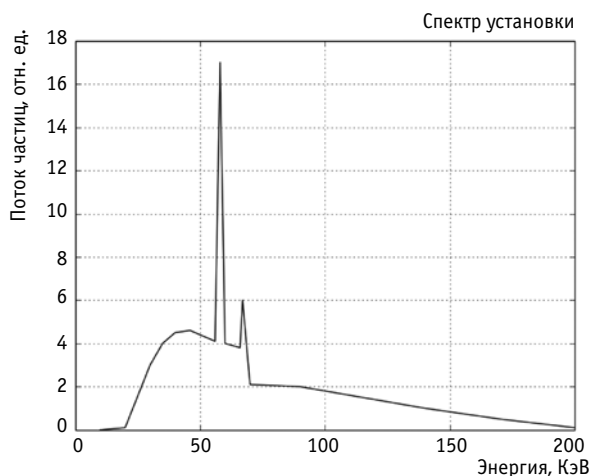


Рис. 1. Спектр фотонного излучения рентгеновской установки

Таблица 1

## Материальный состав мягкой ткани для расчетов ФЗТ [8]

| Элемент  | Массовая доля элемента (сумма = 1) |
|----------|------------------------------------|
| Водород  | 0,101                              |
| Углерод  | 0,111                              |
| Азот     | 0,026                              |
| Кислород | 0,762                              |

Преимущество этого метода расчета дозовых полей в тканеэквивалентных средах по сравнению с программами EGSnrc и RADUGA показано в работе при моделировании распределения поглощенной дозы в технологии ФЗТ [9].

Модель облучаемого объекта представлена набором дисков, помещенных в водный куб размерами  $5 \times 5 \times 5$  см. Диаметр дисков 1 см. Первый диск толщиной 2 мм заполнен материалом, имитирующим кожу (четырёхкомпонентная смесь по ICRU44 [10] для мягкой ткани (табл. 1, плотность —  $1 \text{ г/см}^3$ ), следующие 10 дисков имеют толщину по 1 мм каждый. Предполагается, что в одном случае диски заполнены водой, в другом — водным раствором золота с концентрацией 10 мг на 1 г раствора. Расчеты поглощенной дозы проводили, моделируя равномерное распределение золота по объему опухоли при концентрации металла  $10 \text{ мг/см}^3$  ткани. Для каждого из 10 дисков (ячеек) рассчитывалась поглощенная доза (МэВ/г), усредненная по ячейке и нормированная на один фотон излучения (tally F6). Расчеты проводились на Intel Xeon E5506 с тактовой частотой 2,13 ГГц.

Для моделирования ПЗТ использовали программный комплекс Geant4-10.0p02 [11, 12] и собственное разработанное программное обеспечение. Спектры вторичных частиц и ряд других статистик выводились в формате ROOT [13]. В качестве физической модели взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом применялся каскад Бертини [12, 14, 15]. Материальный состав тканеэквивалентного вещества представлен в табл. 2. «Отсечки по энергии» (англ. energy threshold) для учета частиц составляли: гамма — 2,86257 кэВ, электроны и позитроны —  $\sim 350$  кэВ, протоны — 0 (в соответствии с рекомендациями разработчиков для данной версии Geant4). Ткань с добавлением золота (1 мг золота на 1 г ткани) имела плотность  $1,03 \text{ г/см}^3$ .

Выбор концентраций золота для ФЗТ и ПЗТ был обусловлен, с одной стороны, проверкой утверждения, что для инициации фотон-захватных реакций необходимо создать в опухоли концентрацию металла не менее 10 мг на 1 г ткани [16–18], с другой — подтверждением полученных ранее в экспериментах *in vivo* данных о возможности выигрыша в поглощенной дозе при более низких концентрациях металла (2 мг/г тка-

Таблица 2

**Материальный состав ткани  
для расчетов ПЗТ [10]**

| Химический элемент | Атомный номер | Изотоп           | Доля                              |                                 |
|--------------------|---------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
|                    |               |                  | элемента в материале, массовая, % | изотопа в элементе, молярная, % |
| H                  | 1             | <sup>1</sup> H   | 10,5                              | 99,99                           |
|                    |               | <sup>2</sup> H   |                                   | 0,01                            |
| C                  | 6             |                  | 25,6                              |                                 |
|                    |               | <sup>12</sup> C  |                                   | 98,93                           |
|                    |               | <sup>13</sup> C  |                                   | 1,07                            |
| N                  | 7             |                  | 2,7                               |                                 |
|                    |               | <sup>14</sup> N  |                                   | 99,63                           |
|                    |               | <sup>15</sup> N  |                                   | 0,37                            |
| O                  | 8             |                  | 60,2                              |                                 |
|                    |               | <sup>16</sup> O  |                                   | 99,76                           |
|                    |               | <sup>17</sup> O  |                                   | 0,04                            |
|                    |               | <sup>18</sup> O  |                                   | 0,2                             |
| Na                 | 11            | <sup>23</sup> Na | 1                                 |                                 |
| P                  | 15            | <sup>31</sup> P  | 2                                 |                                 |
| S                  | 16            |                  | 3                                 |                                 |
|                    |               | <sup>32</sup> S  |                                   | 94,93                           |
|                    |               | <sup>33</sup> S  |                                   | 0,76                            |
|                    |               | <sup>34</sup> S  |                                   | 4,29                            |
|                    |               | <sup>36</sup> S  |                                   | 0,02                            |
| Cl                 | 17            |                  | 2                                 |                                 |
|                    |               | <sup>35</sup> Cl |                                   | 75,78                           |
|                    |               | <sup>37</sup> Cl |                                   | 24,22                           |
| K                  | 19            |                  | 2                                 |                                 |
|                    |               | <sup>39</sup> K  |                                   | 93,26                           |
|                    |               | <sup>40</sup> K  |                                   | 0,01                            |
|                    |               | <sup>41</sup> K  |                                   | 6,73                            |

ни) [5] и установления его предельных концентраций, обеспечивающих минимально-значимый эффект.

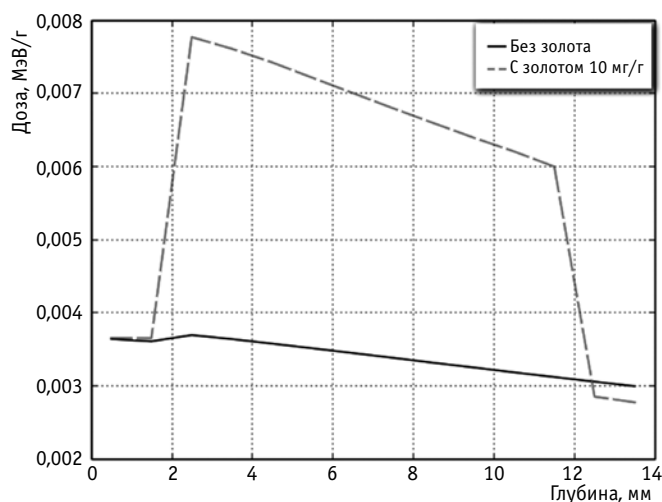


Рис. 2. Глубинное распределение дозы в модели опухоли в присутствии золота (10 мг/г ткани) и без дополнительного введения золота

## Результаты и обсуждение

### Моделирование тканезквивалентного фантома

Форма спектра на рис. 1 соответствует непрерывному тормозному излучению, образованному при взаимодействии ускоренных электронов с полем ядра. Пики флюоресцентного излучения при энергиях 60 кэВ и ~70 кэВ образованы взаимодействием тормозного излучения с материалом анода, изготовленного из вольфрама. Максимальная энергия ускоренных электронов составляет 210 кэВ.

На рис. 2 представлено глубинное дозное распределение (опухоль находится на глубине 1,5 мм от поверхности) при фотонной терапии. На рис. 3 показано отношение доз в слое ткани 5 мм с золотом в концентрации 1 мг/г к дозе в ткани без золота при ПЗТ в зависимости от энергии протонов. Для объяснения полученных данных были предприняты дополнительные модельные эксперименты, результаты которых представлены ниже.

### Моделирование реакций на золоте

Так как литературные данные по прямому облучению золота протонами энергий в диапазоне от 50 до 250 МэВ отсутствуют, было проведено численное Монте-Карло моделирование таких взаимодействий. Одной из основных реакций является упругое соударение протона и ядра <sup>197</sup>Au без образования каких-либо вторичных частиц. На 1 млн испущенных из источника частиц число таких реакций уменьшается с увеличением энергии протонов (от 80 % при пучке в 50 МэВ до 38 % при пучке 250 МэВ) при толщине пластины 5 мм. Однако стоит учитывать, что с ростом энергии пучка увеличивается число протонов, пролетающих пластину без кого-либо взаимодействия. Если при пучке 50 МэВ, падающем на пластину 5 мм

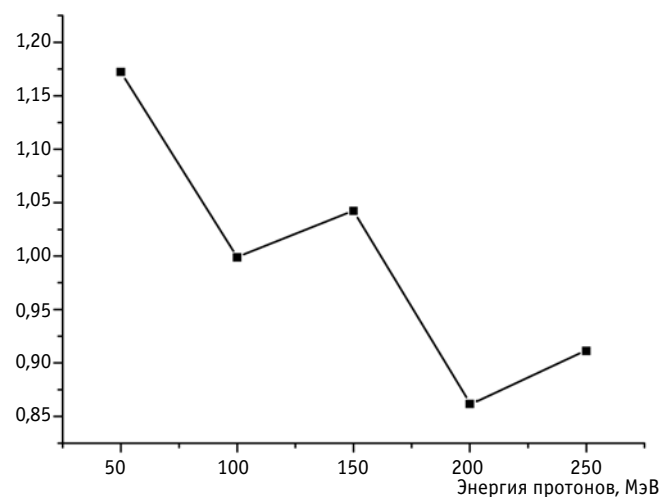


Рис. 3. Отношение дозы в ткани с золотом ( $D_{t+Au}$ , 1 мг/г) к дозе в ткани без золота ( $D_t$ ) в зависимости от энергии протонов

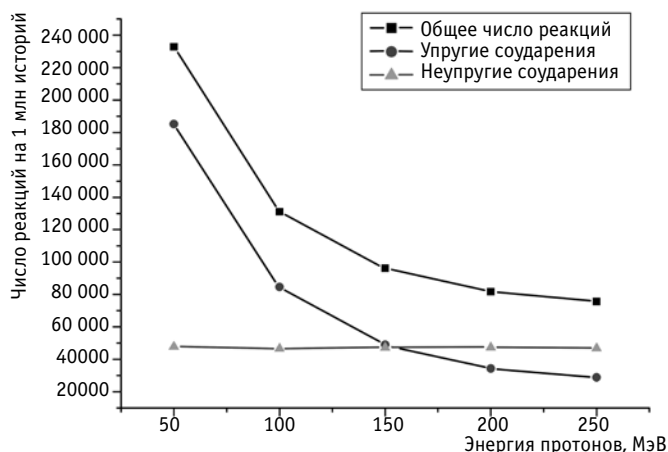
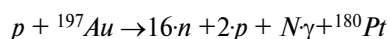


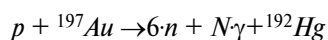
Рис. 4. Число реакций на золотой пластине в зависимости от энергии протонного пучка

из 1 млн частиц число взаимодействующих частиц составило ~232880 (из них около 80 % упругих взаимодействий и 20 % неупругих взаимодействий), то при 250 МэВ — ~75620, т.е. вдвое меньше (из них 38 % упругих и 62 % неупругих).

Начиная с энергий 100 МэВ и выше, при шаге моделирования 50 МэВ наблюдаются реакции с образованием большого числа нейтронов (до 16), например:



При энергии падающего пучка в 50 МэВ максимальное число возникающих нейтронов — 6, например в реакции:



Стоит отметить, что число возможных каналов (типов) реакций возрастает с ростом энергии, несмотря на падение общего числа взаимодействий. Если при энергии 50 МэВ в пучке наблюдается всего 25 возможных каналов реакций, то при 250 МэВ число каналов реакций неупругого взаимодействия с образованием 10 и более нейтронов составляет 338. Большинство из этих каналов статистически незначимые, т.к. число реакций в этих каналах в среднем находится в диапазоне от 1 до 10. Ниже на рис. 4 показан график числа реакций различного типа на золотой пластине 5 мм в зависимости от энергии падающего пучка.

При облучении тканеэквивалентного фантома с добавкой золота в концентрации 1 мг на 1 г ткани, реакции на золоте протекают менее чем в 0,1 % случаев. Отношения числа каналов реакций на золоте и количества таких реакций к общему числу реакций на материале ткани показаны на рис. 5. Таким образом, можно сделать заключение, что при протонном облучении ткани в диапазоне 50–250 МэВ преобладающи-

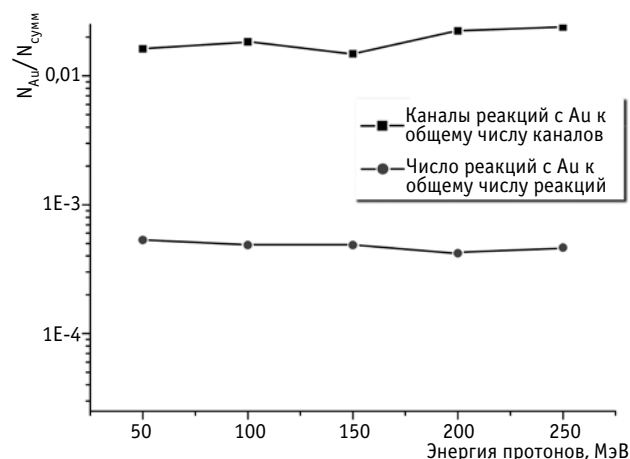


Рис. 5. Отношение числа реакций и каналов реакций на золоте ( $N_{\text{Au}}$ ) к общему числу реакций и каналов реакций в тканеэквивалентном материале ( $N_{\text{сумм}}$ ) в зависимости от энергии протонного пучка

ми механизмами реакций являются ядерные реакции на атомах ткани, а не на золоте.

Таким образом, при выбранной концентрации золота в тканеэквивалентном составе (1 мг золота на 1 г ткани) число непосредственных реакций на золоте составляет менее 1 % от всех реакций по числу каналов реакций и меньше 0,1 % по суммарному числу реакций по всем каналам. В текущих физических моделях при заданном числе историй источника также практически отсутствуют каналы реакций тяжелых частиц вторичного излучения на золоте. Число реакций ядерного захвата протонов также статистически незначимо.

Анализ характера поведения кривых, показанных на рис. 3–5, дают основание говорить о том, что на малых энергиях упругие соударения с золотом позволяют получить некоторый выигрыш в дозе, но с ростом энергии протонов число таких соударений уменьшается; при этом, т.к. отношения числа реакций на золоте к общему числу реакций остается неизменным, можно судить о том, что у протонов более высоких энергий предпочтительным механизмом сброса энергии становится ионизация, при которой фактический материальный состав ткани становится неважным. То есть реальный механизм изменения дозы при ПЗТ при добавлении золота в ткань существенно отличается от такового при ФЗТ. В частности, проведенный анализ генерации вторичных частиц, возникающих при взаимодействии протонов с золотом, позволяет выделить ряд особенностей.

1) Спектр вторичного гамма-излучения практически не зависит от энергии падающих протонов (рис. 6).

2) Максимум спектра вторичных альфа-частиц не зависит от энергии падающих протонов (рис. 7), однако число таких частиц значительно (на порядок) увеличивается с ростом энергии протонов. Увеличение числа таких частиц может свидетельствовать о том,

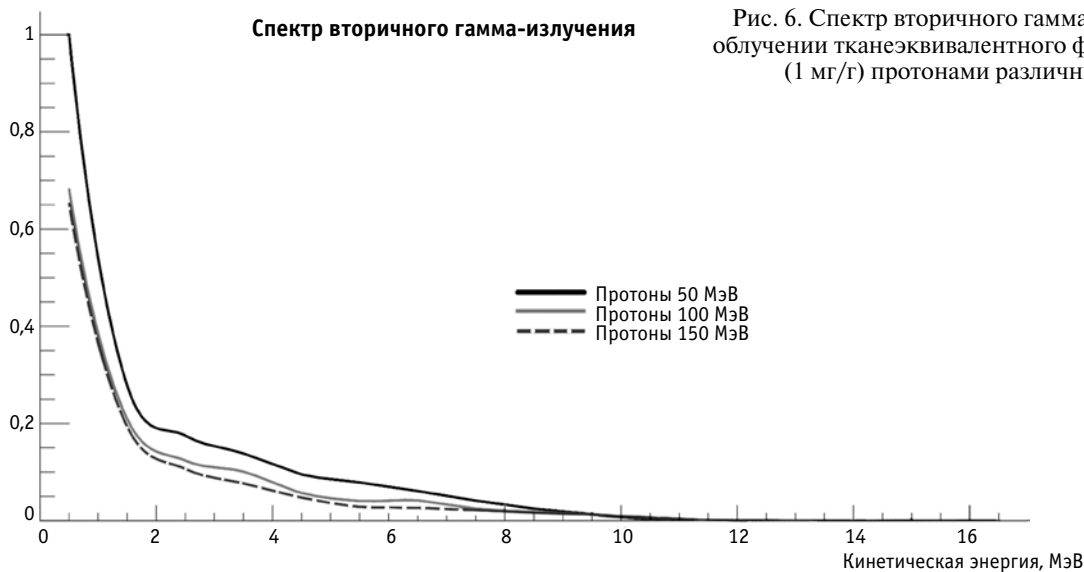


Рис. 6. Спектр вторичного гамма-излучения при облучении тканеэквивалентного фантома с золотом (1 мг/г) протонами различных энергий

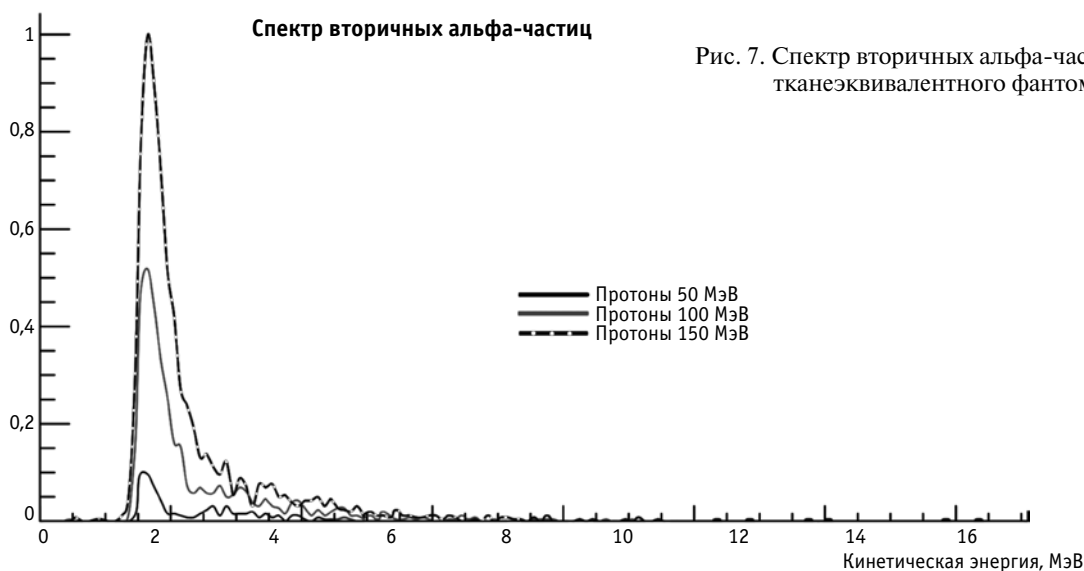


Рис. 7. Спектр вторичных альфа-частиц при облучении тканеэквивалентного фантома с золотом

что реакции с образованием альфа-частиц становятся доминирующими с ростом энергии протонов.

3) Энергии «близких» к золоту вторичных частиц (с близким значением атомной массы, например, ртуть ( $^{182}\text{Hg}$ — $^{197}\text{Hg}$ ), иридий ( $^{180}\text{Ir}$ — $^{195}\text{Ir}$ ) и т.п.) не превышают 3 МэВ вне зависимости от энергии падающего протонного пучка; это, в свою очередь, означает, что доля потерь энергии протонов на образование таких изотопов остается постоянной.

4) Энергии «дальних» продуктов распада, начиная с альфа-частиц и заканчивая элементами с атомной массой порядка 100 единиц (например,  $^{97}\text{Mo}$ ), имеют максимальные значения не больше 40 МэВ для начального пучка 100 МэВ и выше независимо от энергии. При пучке 50 МэВ данные частицы не образуются вообще. Это, в частности, может быть одним из факторов падения дозы в ткани с золотом (рис. 3) для протонов больших энергий, т.к. часть энергии тратится на образование таких продуктов реакций.

Полученные результаты не позволяют говорить о значительном увеличении физической поглощенной дозы при ПЗТ в исследованном диапазоне энергий. В отличие от ФЗТ, возможный выигрыш в физической дозе, поглощенной в тканеэквивалентном материале при добавлении золота, оказывается весьма незначительным для энергии 50 МэВ, а для больших энергий, предположительно за счет снижения числа ядерных реакций как на материале ткани, так и на добавляемом золоте, и сопутствующем увеличении вклада ионизационных потерь, и вовсе оказывается отрицательным. Однако подобное поведение может быть выгодно тем, что наличие золота по пути следования пучка поможет снизить прямые лучевые нагрузки, например, на здоровые ткани пациента. В дальнейшем представляет интерес исследование возможных механизмов ПЗТ при низких энергиях, характерных в окрестности пика Брэгга.

## Выводы

1. Результаты Монте-Карло моделирования ФЗТ показывают, что золото при его введении в опухоль (10 мг/г ткани) может практически двукратно увеличивать физическую поглощенную дозу, что, в свою очередь, может иметь существенное значение в прикладных задачах лучевой терапии [19, 20].

2. Результаты Монте-Карло моделирования ПЗТ, напротив, не показывают однозначного гарантированного эффекта усиления; в зависимости от энергии протонов, добавление золота в ткань приводит к изменению поглощенной дозы  $\pm 15\%$ .

3. Предполагаемым механизмом ПЗТ является «смещение» типа реакций — на больших энергиях протонов преобладают ионизационные потери, при этом уменьшается как общее число ядерных реакций в ткани, так и число реакций с добавками в виде золота, при сохранении отношения между этими реакциями.

4. Сохранение характеров спектральных распределений вторичных частиц вне зависимости от энергии падающих протонов может свидетельствовать о том, что биологический эффект ПЗТ в заданном диапазоне энергий протонов будет определяться не повышением поглощенной дозы за счет добавления золота, а характеристиками действующего спектра вторичного излучения, влияющего на биологическую эффективность.

5. Особый интерес в будущих исследованиях представляет собой область протонов с энергиями меньше 50 МэВ, что соответствует энергии в окрестности пика Брэгга протонного излучения. Впрочем, показанная модификация пучка с использованием соединений золота на больших энергиях может быть исследована и с точки зрения создания радиопротекторов при облучении опухолей, лежащих вблизи критических органов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ульяненко С.Е., Корякин С.Н. Нейтрон-захватная терапия. Актуальные проблемы и возможные подходы к перспективам развития медицинской технологии. — Германия: Palmarium Academic Publishing Palmarium, 2012, 104 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., и соавт. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ // Росс. мед. журнал. 2015. № 21. С. 4–9.
3. Шейно И.Н., Ижевский П.В., Липенгольц А.А. Обоснование принципа фотон-захватной терапии злокачественных новообразований // Саратовский научно-мед. журнал, 2013. Т. 9. № 4. С. 878–891.
4. Даренская Н.Г., Добрынина О.А., Насонова Т.А. и соавт. Использование гадолиний-содержащего препарата для повышения эффективности рентгеновского облучения при лечении экспериментальных опухолей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2006. Т. 51. № 4. С. 5–11.
5. Koryakin S.N., Yadrovskaya V.A., Beketov E.E. et al. The study of hyaluronic acid compounds for neutron capture and photon activation therapies // Central Eur. J. Biol. 2014. Vol. 9. № 10. P. 922–930.
6. Rahman W., Ackerly T., He C. et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy // Nanomed.: Nanotechnol., Biol., Med. 2009. Vol. 5. № 2. P. 136–142.
7. Polf J., Bronk L., Driessen W. et al. Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles // Appl. Phys. Lett. 2011. Vol. 98. № 19. P. 193702–1–193702–3.
8. X-5 Monte Carlo Team. MCNP — A General N-Particle Transport Code, Version 5. Vol. I: Overview and Theory, LA-UR-03-1987. 2005.
9. Щегольков И.В., Шейно И.Н., Хохлов В.Ф. и соавт. Моделирование распределений поглощенной дозы методом Монте-Карло в технологии фотон-захватной терапии // Мед. физика. 2010. № 4. С. 12–16.
10. ICRU 44. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. 1989.
11. Agostinelli S., Allison J., Amako K. et al. Geant4 — a simulation toolkit // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. 2003. Vol. 506. № 3. P. 250–303.
12. Allison J., Amako K., Araujo H. et al. Geant4 developments and applications // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006. Vol. 53. № 1. P. 270–278.
13. Brun R., Rademakers F. ROOT — An object oriented data analysis framework. Proc. AIHENP'96 Workshop, Lausanne, Sep. 1996 // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. 1997. Vol. 389. № 1–2. P. 81–86.
14. Metropolis N., Bibins R., Storm M. et al. Monte Carlo calculations on intranuclear cascades. I. Low-energy studies // Phys. Rev. 1958. Vol. 110. № 1. P. 185–203.
15. Titarenko Yu. E., Shvedov O.V., Batyaev V.F. et al. Experimental and Computer Simulations Study of Radionuclide Production in Heavy Materials Irradiated by Intermediate Energy Protons // Nucl. Experiment. 1999. nucl-ex/9908012 LA-UR-99-4489.
16. Хохлов В.Ф., Ижевский П.В., Кулаков В.Н. и соавт. Фармакокинетическая оценка препаратов для бинарной лучевой терапии в рамках скринингового исследования // Рос. биотер. журнал. 2009. Т. 8, № 1. С. 25–25.
17. Черепанов А.А., Липенгольц А.А., Насонова Т.А. и соавт. Увеличение противоопухолевого эффекта рентгеновского облучения при помощи гадолиний содержащего препарата на примере мышей с трансплантируемой меланомой B16F10 // Мед. физика. 2014. № 3. С. 66–69.
18. Корякин С.Н., Ульяненко С.Е., Ядровская В.А. и соавт. Оценка концентрации золота в опухоли и окружающих тканях лабораторных животных для задач фотон-захватной терапии // Труды регионального конкурса проектов фундаментальных научных исследований. 2015. Вып. 20. С. 190–194.
19. Давыдов М.И., Голанов А.В., Канаев С.В. и соавт. Анализ состояния и концепция модернизации радиационной онкологии и медицинской физики в России // Вопр. онкол. 2013. Т. 59. № 5. С. 529–538.
20. Хмелевский Е.В., Харченко В.П. и соавт. Метод протонно-фотонной лучевой терапии локализованного рака предстательной железы // Российский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 13–16.

Поступила: 14.01.2016

Принята к публикации: 28.09.2016



**Л.А. Ильин****Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Том 1. Под ред. Г.Г. Онищенко и А.Ю. Поповой. – Спб. 2016****L.A. Ilyin****Radiation Hygiene Aspects of Eliminating the Consequences of the Chernobyl disaster. Vol. 1. Ed. by G.G. Onishchenko, A.Yu. Popova. – St.-Petersburg. 2016**

Специалистами Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева (НИИРГ) к 30-летию аварии на Чернобыльской АЭС опубликована монография «Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС». Авторами, которые являлись непосредственными участниками проведенных в течение 30 лет исследований, обобщен и представлен опыт научно-исследовательских и практических работ по обеспечению радиационной безопасности населения территорий Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Здесь важно напомнить, что НИИРГ задолго до аварии на ЧАЭС был и успешно продолжает функционировать как головная научная организация и научно-методический центр всей системы санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации в части, касающейся гигиенических аспектов радиационной защиты. Специалистам хорошо известно, что в значительной степени благодаря активной научно-методической и организационной деятельности учёных Института радиационной гигиены радиологические отделы, лаборатории и группы санэпиднадзора нашей страны оказались одними из наиболее подготовленных государственных учреждений к событиям после Чернобыльской катастрофы.

В порядке назидания и примера для подражания следует отметить, что рецензируемая монография, в отличие от ряда опубликованных книг, посвящённых обобщённым оценкам аварии на ЧАЭС, начинается с выражения признательности и благодарности авторов своим коллегам — санитарным врачам и организаторам здравоохранения, учёным и специалистам — представителям многочисленных практических, научных и административных организаций, с которыми они тесно взаимодействовали и помогали друг другу.

Итак, монография объемом 448 стр., наряду с традиционным «введением» и «заключением», состоит из двух частей:

1. Облучение населения РФ вследствие аварии на ЧАЭС.
2. Мероприятия по защите населения.

В монографии представлены разработанные модели формирования доз внешнего и внутреннего облучения населения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, определены их параметры с учетом природных и социальных факторов. В соответствии с разработанными методиками рассчитаны годовые и накопленные эффективные дозы облучения жителей населенных пунктов, отнесенных правительственными постановлениями к зонам радиоактивного загрязнения. Проведена также реконструкция доз облучения радиоизотопов йода в щитовидной железе жителей этих территорий. Выполненные исследования позволили не только оценить накопленные и текущие дозы облучения населения, но и дать научно обоснованный прогноз на будущее динамики изменения этих доз.

По существу, авторами создана система всесторонней оценки доз облучения населения вследствие Чернобыльской аварии, методически обеспечены работы по оценке средних годовых, накопленных и прогнозируемых доз облучения населения и его критических групп, а также доз облучения щитовидной железы. Разработанная методология применена к задачам как объективной оценки радиологических последствий аварии, так и выполнения регламентированных законодательством положений о социальной защите населения территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению<sup>1</sup> и требований Норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. В соответствии с этими задачами авторами введено различие в интерпретации дозиметрических данных. Для населенных пунктов, законодательно отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения, определяются значения средней годовой эффективной дозы, которая может быть получена жителями в условиях отсутствия активных мер радиационной защиты. При оценке текущих средних годовых эффективных доз облучения критических групп населения и средних накопленных эффективных доз используются алгоритмы, благодаря которым определя-

<sup>1</sup> Закон Российской Федерации от 15 мая 1991 г. № 1244-1 «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС»

ются фактические дозы. Такой подход позволил дать полное обеспечение как официальной информации в виде подготовленных авторами справочников о средних годовых и накопленных дозах облучения жителей населенных пунктов, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения, так и представить материалы в обобщающие доклады Научного комитета ООН по действию атомной радиации.

Материалы дозиметрических исследований послужили для обоснования радиационно-гигиенических решений по защите населения от последствий аварии на ЧАЭС и разработки регламентирующих документов нормативного и методического характера, соответствующих реальным условиям беспрецедентного по масштабу и уровням радиоактивного загрязнения обширных территорий. В монографии приводятся ретроспектива принимавшихся решений в разные периоды времени после аварии, их обоснование и практическая реализация, радиационно-гигиеническая оценка эффективности защитных мероприятий. Приводится разработанная концепция и предлагаемые процедуры перевода населенных пунктов, отнесенных к зонам радиоактивного загрязнения, к условиям нормальной жизнедеятельности населения.

Следует заметить, что работа специалистов НИИРГ осуществлялась в тесном взаимодействии с сотрудниками региональных организаций Роспотребнадзора, которые оперативно проводили и проводят мониторинг радиационной обстановки с первых дней аварии и до настоящего времени. При разработке методологии оценки радиационной обстановки проводился анализ результатов измерений и анализов, выполнявшихся не только непосредственно сотрудниками НИИРГ, но и массивов данных региональных подразделений санитарного надзора (радиологических групп СЭС, областных центров гигиены и эпидемиологии).

В процессе поистине огромной работы по научному обеспечению решений радиационно-гигиенических вопросов преодоления последствий аварии авторами выполнен ряд уникальных исследований. К таковым можно отнести, например, организацию и проведение массовых обследований индивидуальных уровней содержания радиоизотопов цезия у жителей западных районов Брянской области в 1986–1987 гг., когда формировалась основная часть дозы внутреннего облучения. Так, только в компактный промежуток времени с 18 августа по 30 сентября 1986 г. однотипными приборами и по единой методике были обследованы более 80 тыс. жителей (раздел 1.4.1). Другими примерами являются корреляционный анализ различных факторов, определяющих эффективность мероприятий по снижению дозы внутреннего облучения радионуклидами цезия (2.3), и уникальный опыт крупномасштабных дезактивационных работ с оценкой их эффективности. За 5 месяцев было дезактивировано 93 населенных пункта с населением 90 тыс. человек

(2.1.2). Установлено, что в результате снятия верхнего слоя почвы, засыпки очищенных и неочищенных участков слоем чистого грунта или песка, асфальтирования отдельных площадок и дорог, проведенных в 1989 г., удалось снизить в среднем на 20 % дозу внешнего облучения населения. Дезактивационные мероприятия, проведенные в 1986–1989 гг. на территории Брянской области, предотвратили коллективную эффективную дозу облучения населения порядка 1 тыс. чел.-Зв.

Рецензируемая монография весьма оригинальна с различных точек зрения. Во-первых, методологические аспекты, как в части оценки уровней облучения населения, так и в части выполнения защитных мероприятий представлены «из первых рук», т.к. авторы являлись непосредственными исполнителями проведенных исследований. Поэтому большая часть материала была по мере его разработки опубликована в периодических научных и научно-практических изданиях или сборниках, отечественных и зарубежных, а среди авторов признанные эксперты национального и международного уровня. Во-вторых, в монографии представлена объективная строго научно обоснованная картина реальных уровней облучения населения вследствие Чернобыльской аварии. Далее, весьма важно то, что аварийная ситуация рассматривается в плане совокупности не только радиологических, но и социально-экономических последствий. В этом отношении особенно важным можно считать материал последнего раздела монографии, в котором рассматриваются пути решения проблемы, которая теперь, спустя 30 лет после аварии, является самой актуальной, а именно – возобновление нормальной функционирования территорий и жизнедеятельности населения в населенных пунктах, которые до сих пор остаются формально (по закону ФЗ № 1244-1) отнесенными к зонам радиоактивного загрязнения.

Причины Чернобыльской аварии, ее последствия и их ликвидация на протяжении прошедших 30 лет продолжают находиться в центре внимания ученых и специалистов. Чернобыльский опыт дал мощный импульс развитию современных систем радиационной защиты и безопасности в части аварийного реагирования и реабилитации радиоактивно загрязненных территорий. Произошедшая через 25 лет после Чернобыля авария на АЭС «Фукусима-1» в Японии подтвердила актуальность требований по совершенствованию аварийной готовности.

Рецензируемая монография, несомненно, представляет интерес для специалистов, работающих в области обеспечения радиационной безопасности населения, особенно по вопросам организации и проведения мероприятий, направленных на сохранение здоровья населения в случае крупномасштабной радиационной аварии.

Поступила: 16.06.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**И.Б. Ушаков**

**Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечения ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. — М.: Комментарий, 2015**

**I.B. Ushakov**

**Practical Guidance on the Use of Medical Devices of Radiation Protection in Emergency Situations and Ensure Their Emergency Health Units and Regional Emergency Centers. — Moscow: Kommentary. 2015**

Важным аспектом обеспечения безопасности населения России является предотвращение угроз, связанных с воздействием многочисленных факторов радиационной природы, прежде всего радиационных аварий и катастроф. Несмотря на низкую вероятность их возникновения, радиационные аварии все же случаются, что приводит не только к изменению окружающей природной среды, но и к нарушениям привычного уклада жизни и состояния здоровья людей. Ярким примером возможности подобных инцидентов является авария на Чернобыльской АЭС, произошедшая чуть более 30 лет назад. Последствия аварии на ЧАЭС испытали на себе, по разным оценкам, от 350 до 800 тыс. человек, участвовавших в спасательных и восстановительных работах, а также около 5 млн жителей Белоруссии, России и Украины. Из более чем 600 человек, находившихся на промышленной площадке АЭС в момент аварии, у 134 развилась острая лучевая болезнь, 28 наиболее облученных пожарных и работников станции погибли в ранний период от острой лучевой болезни, еще 2 человека пропали без вести в момент аварии.

Радиационная безопасность определяется состоянием готовности государства к предотвращению угроз, в том числе путем создания на всей его территории условий для защиты населения и окружающей среды от негативного воздействия радиации. В системе радиационной безопасности немаловажная роль принадлежит медицинскому обеспечению, направленному как на предотвращение сверхнормативного воздействия факторов радиационной природы в ходе повседневной деятельности (профилактические мероприятия), так и на минимизацию ущерба здоровью и сохранение жизни населения при чрезвычайных ситуациях (лечебные мероприятия).

Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях и катастрофах во многом определяется качеством используемых медицинских технологий и подготовленностью соответствующих специалистов. В этой связи большой интерес как для специалистов в области обеспечения радиационной безопасности населения, так и для врачей общей практики представляет вышедшее недавно «Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при

чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров».

Руководство подготовлено по заказу Федерального медико-биологического агентства, а его издание проведено в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 и на период до 2015 года». Его авторами являются признанные в нашей стране и за рубежом специалисты в области медицинского обеспечения радиационной безопасности — доктор медицинских наук, профессор А.Н. Гребенюк; лауреат государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Легеза; доктор медицинских наук, профессор В.Д. Гладких; доктор медицинских наук, доцент А.А. Тимошевский; доктор биологических наук В.Б. Назаров. Рецензентами руководства выступили профессор кафедры медицины катастроф Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор М.В. Васин; профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор Н.А. Смирнов.

Руководство предназначено, прежде всего, для обеспечения практической деятельности медицинского персонала здравпунктов АЭС, аварийных радиологических бригад, медицинских отрядов специального назначения, медико-санитарных частей, специализированных медицинских центров и госпиталей. Кроме того, оно также может использоваться в качестве учебного пособия для подготовки научно-педагогических работников и медицинских специалистов в системе послевузовского и дополнительного профессионального образования.

В руководстве описаны современные возможности медикаментозной профилактики и терапии радиационных поражений, а также методические подходы к формированию резерва медицинских средств противорадиационной защиты для ликвидации медико-санитарных последствий радиационных аварий и катастроф. Основной материал руководства изложен в шести главах, каждая из которых завершается списком

литературы, использованной при написании соответствующего раздела.

В первой главе изложены особенности организации медицинского обеспечения населения в условиях чрезвычайных ситуаций радиационной природы (ЧСПР). Подробно описаны ЧСПР, их медицинские и медико-санитарные последствия. Приведены особенности организации медицинского обеспечения населения при ликвидации последствий ЧСПР. Дана общая характеристика средств и методов диагностики радиационных поражений, классификация медицинских средств профилактики и терапии радиационных поражений. Завершают изложение главы два приложения, в первом из которых приведена типовая программа мероприятий медицинского персонала по оказанию медицинской помощи пораженным при ЧСПР, во втором — образцы форм специальной медицинской карты и карты предварительного гигиенического исследования радиационной аварии.

Вторая глава посвящена средствам профилактики лучевых поражений. В ней подробно описаны существующие и перспективные радиопротекторы, показатели их защитной эффективности, механизмы действия и правила использования. Затем представлена подробная характеристика средств стимуляции радиорезистентности организма, обладающих противолучевой эффективностью не только при остром, но и при пролонгированном (фракционированном) облучении.

В третьей главе описаны лечебно-профилактические средства, которые могут оказывать противолучевое действие при применении как до, так и после облучения: радиомитогаторы, средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, а также средства профилактики поражений от облучения инкорпорированных радионуклидов.

Четвертая глава содержит сведения о средствах терапии радиационных поражений. Начинается эта глава с описания лекарственных препаратов, которые могут использоваться для лечения острого костномозгового синдрома: средств профилактики и лечения инфекционных осложнений, средств и методов дезинтоксикационной терапии, средств лечения геморрагического синдрома, анемии и лучевой миелосупрессии. В завершение этого подраздела представлена общая тактика лечебных мероприятий при острой лучевой болезни. Вторая часть этой главы содержит подробное описание средств лечения местных лучевых поражений кожи и слизистых оболочек. Кроме того, здесь же представлена общая тактика консервативной терапии местных лучевых поражений.

Принципы, средства и методы лечения комбинированных и сочетанных радиационных поражений подробно описаны в пятой главе.

Шестая глава посвящена изложению современных подходов к формированию резерва медицинских средств противорадиационной защиты для ликвидации медико-санитарных последствий ЧСПР. В приложениях к этой главе приведены расчётные нормы лекарственных препаратов и медицинских изделий для проведения специфической фармакотерапии

радиационных поражений, рекомендуемая номенклатура и минимальные объёмы содержания этих лекарственных препаратов и медицинских изделий в резерве субъекта Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий ЧСПР (из расчёта на 500 поражённых). Здесь же представлены перечни лекарственных препаратов, рекомендуемых для профилактики и неотложной медицинской помощи пострадавшим при ЧСПР на этапе медицинской эвакуации, для дезактивации кожных покровов и оказания неотложной помощи при инкорпорации радионуклидов, для оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи при острой лучевой болезни и при комбинированных радиационных поражениях. Еще два приложения содержат перечень лекарственных средств, необходимых для врачебного сопровождения при медицинской эвакуации поражённых ионизирующим излучением в специализированный центр (на одного поражённого), и список медицинских средств для комплектования «аварийной укладки» специализированного приемного отделения на случай поступления поражённых из радиационного очага (на 10 поражённых).

Руководство написано хорошим литературным языком, легко читается. Хорошему восприятию изложенного материала способствуют весьма информативные иллюстрации в виде 7 рисунков и 13 таблиц. Безусловно важно, что «под одной обложкой» сконцентрирована информация, полезная не только специалистам по радиационной медицине и радиационной безопасности, но и терапевтам, гематологам, хирургам, комбустиологам, дерматологам, а также организаторам здравоохранения и провизорам.

Конечно же, как и любой подобный значительный труд, руководство не лишено определенных недостатков. К сожалению, на фоне подробного описания системы лечебно-эвакуационных мероприятий при радиационных авариях, практически «потерялись» санитарно-гигиенические и защитные мероприятия. Очень часто используются коммерческие названия лекарственных препаратов, которые не соответствуют их международным непатентованным названиям. Больше внимания можно было бы уделить особенностям содержания и освежения резервов (запасов) медицинского имущества для ликвидации последствий радиационных аварий и катастроф.

Тем не менее, указанные недостатки ни в коей мере не умаляют достоинств руководства, как важного и нужного научно-методического труда, направленного на повышение эффективности оказания медицинской помощи пострадавшим при ЧСПР. Нет никаких сомнений в том, что реализация этого руководства в практической деятельности Федерального медико-биологического агентства, других министерств и ведомств позволит на более качественном уровне организовать медицинские мероприятия по обеспечению радиационной безопасности населения нашей страны в случае радиационных аварий и катастроф.

Поступила: 22.08.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**В.В. Уйба<sup>1</sup>, А.В. Аклейев<sup>2,3</sup>, Т.В. Азизова<sup>4</sup>, С.А. Гераськин<sup>5</sup>, В.К. Иванов<sup>6</sup>,  
А.Н. Котеров<sup>7</sup>, А.И. Крышев<sup>8</sup>, С.Г. Михеенко<sup>9</sup>, С.А. Романов<sup>4</sup>,  
С.М. Шинкарев<sup>7</sup>**

**ИТОГИ 63-Й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ  
АТОМНОЙ РАДИАЦИИ (НКДАР) ООН  
(Вена, 27 июня – 1 июля 2016 г.)**

**V.V. Uyba<sup>1</sup>, A.V. Akleyev<sup>2,3</sup>, T.V. Azizova<sup>4</sup>, S.A. Geras'kin<sup>5</sup>, V.K. Ivanov<sup>6</sup>,  
A.N. Koterov<sup>7</sup>, A.I. Kryshev<sup>8</sup>, S.G. Mikheyenko<sup>9</sup>, S.A. Romanov<sup>4</sup>,  
S.M. Shinkarev<sup>7</sup>**

**Results of the 63<sup>rd</sup> Session of the United Nations Scientific Committee  
on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR)  
(Vienna, 27 June – 1 July, 2016)**

## РЕФЕРАТ

Настоящая статья посвящена основным итогам работы 63-й сессии НКДАР ООН, которая прошла в период с 27 июня по 1 июля 2016 г. в Вене. В рамках совещаний рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение документов по следующим проектам:

- Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов.
- Радиационное облучение при производстве электроэнергии.
- Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов.
- Развитие ситуации после отчета НКДАР ООН 2013 г. об уровнях и эффектах радиационного облучения в результате ядерной аварии после Великого восточно-японского землетрясения и цунами.
- Эпидемиология рака от воздействий излучения окружающей среды при низкой мощности дозы.
- Сбор, анализ и распространение данных о дозах облучения, в частности о дозах медицинского и профессионального облучения.
- Некоторые оценки последствий для здоровья и оценка риска радиационного воздействия.

Обсуждены организационные вопросы, касающиеся подготовки публикаций НКДАР, состава бюро НКДАР, работы с общественностью, а также руководящие принципы деятельности Комитета, будущая программа исследований, отчет Генеральной ассамблеи ООН и другие.

**Ключевые слова:** 63-я сессия НКДАР ООН, доза облучения, производство электроэнергии, радиоактивные выбросы, биологические эффекты, радиационная эпидемиология, медицинское облучение, окружающая среда

## ABSTRACT

Current paper is devoted to the major results of the work of the 63<sup>rd</sup> Session of the UNSCEAR that was held in Vienna from 27 June to 1 July, 2016. Within the framework of the meeting of the Work group and subgroups the documents on the following projects were discussed:

- Methodology for estimating human exposures due to radioactive discharges.
- Radiation exposures from electricity generation.
- Biological effects of selected internal emitters.
- Developments since the 2013 UNSCEAR Report on the levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident following the great East-Japan earthquake and tsunami
- Cancer epidemiology of exposures at low dose-rates due to environmental radiation.
- Collection, analysis and dissemination of data on radiation exposures, particular on medical and occupational exposures.
- Selected evaluations of health effects and risk inference from radiation exposure.

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

**Keywords:** 63<sup>rd</sup> UNSCEAR Session, exposure dose, radioactive discharges, electricity generation, biological effects, radiation epidemiology, medical exposure, environment

<sup>1</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

<sup>2</sup> Уральский научно-практический центр радиационной медицины (УНПЦ РМ) ФМБА России, Челябинск.

E-mail: akleyev@urcrm.ru

<sup>3</sup> Челябинский государственный университет

<sup>4</sup> Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск, Челябинская область

<sup>5</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии ФАНО, Обнинск

<sup>6</sup> Медицинский радиологический научный центр (МНРЦ) им. А.Ф. Цыба. Обнинск

<sup>7</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна. Москва

<sup>8</sup> НПО «Тайфун» Росгидромета, Обнинск

<sup>9</sup> Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва

<sup>1</sup> FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine of Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: akleyev@urcrm.ru

<sup>3</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia.

<sup>4</sup> Southern Urals Biophysics Institute of Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, Russia.

<sup>5</sup> Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia.

<sup>6</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

<sup>7</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. Moscow, Russia

<sup>8</sup> RPA "Typhoon" of Roshydromet, Obninsk, Russia

<sup>9</sup> Russian Federation national nuclear corporation ROSATOM, Moscow, Russia

## Введение

С 27 июня по 1 июля 2016 г. состоялась 63-я сессия НКДАР ООН (Комитет), в которой приняли участие эксперты из 27 стран-членов НКДАР ООН (Австралия, Аргентина, Белоруссия, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Германия, Египет, Индия, Индонезия, Испания, Канада, Китай, Мексика, Пакистан, Перу, Польша, Республика Корея, Российская Федерация, Словакия, Судан, США, Украина, Финляндия, Франция, Швеция, Япония). В работе сессии также участвовали представители 6 международных организаций:

- Международное агентство по атомной энергии – МАГАТЭ (IAEA),
- Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ (WHO),
- Европейская Комиссия – ЕК (ЕС),
- Международная комиссия по радиационной защите – МКРЗ (ICRP),
- Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям – МКРЕ (ICRU),
- Международное агентство по исследованию рака (IARC).

Российская делегация включала 9 специалистов: А.В. Аклеев – официальный представитель Российской Федерации в НКДАР ООН (УНПЦ РМ ФМБА России), Т.В. Азизова и С.А. Романов (ЮУрИБФ ФМБА России), С.А. Гераськин (ВНИИРАЭ ФАНО), В.К. Иванов (МРНЦ Минздрава РФ), А.Н. Котеров, С.М. Шинкарев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), А.И. Крышев (НПО «Тайфун» Росгидромета), С.Г. Михеенко (ГК «Росатом»).

Сессия была посвящена 60-летию образования НКДАР ООН, 30-летней годовщине аварии на Чернобыльской АЭС и 5-летию аварии на АЭС Фукусима-1. Сессия Комитета прошла под председательством Йошихару Йонекура (Yoshiharu Yonekura, Япония). Обязанности секретаря НКДАР ООН выполнял М. Крик (M. Crick). Заместители председателя: Джон Хант (John Hunt, Бразилия), Питер Якоб (Peter Jacob, Германия), Ханс Ванмарк (Hans Vanmarcke, Бельгия), репортер Микаэль Валигорский (Michael Waligorski, Польша).

## Результаты обсуждения научных отчетов

В рамках 63-ой сессии НКДАР ООН были обсуждены следующие научные отчеты:

- R.713 «Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов».
- R.714 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии».
- R.715 «Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов».

- R.716 «Эпидемиология рака от воздействий излучения окружающей среды при низкой мощности дозы».
- R.717 «Сбор, анализ и распространение данных о дозах облучения, в частности о дозах медицинского и профессионального облучения».
- R.718 «Развитие ситуации после отчета НКДАР ООН 2013 г. об уровнях и эффектах радиационного облучения в результате ядерной аварии после Великого восточно-японского землетрясения и цунами».
- R.719 «Некоторые оценки последствий для здоровья и оценка риска радиационного воздействия».

Наибольшее количество вопросов, замечаний и предложений поступило по отчету R.715 (Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов) и R.716 (Эпидемиология рака от воздействий излучения окружающей среды при низкой мощности дозы). Принято решение закончить в ближайшие месяцы после 63-й сессии отчеты R.713 (Методология оценки облучения человека вследствие радиоактивных сбросов) и R.714 (Радиационное облучение вследствие производства электроэнергии). В связи с этим, на текущей сессии было уделено особое внимание этим приоритетным отчетам. Отчет, посвященный внутренним эмиттерам (урану и тритию), планируется также закончить до конца 2016 г. Отчет по эпидемиологии рака планируется закончить в 2017 г. По результатам обсуждения на 63-й сессии НКДАР ООН ее участники должны направить свои письменные предложения, дополнения или замечания в Секретариат.

## Документ R.713 Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов

На 56-й сессии НКДАР ООН в 2009 г. было принято решение усовершенствовать опубликованную в 2000 г. [1] методологию оценки доз облучения населения в результате работы предприятий полного ядерного цикла. На 63-й сессии НКДАР ООН в 2016 г. обсуждение документа было закончено, и он был одобрен к публикации в качестве официального отчета Комитета.

Разработка и периодический пересмотр методологии оценки доз облучения населения от радиоактивных выбросов и сбросов в окружающую среду рассматривается Комитетом как одна из приоритетных задач. Основными используемыми в документе дозиметрическими величинами являются эффективная доза и коллективная эффективная доза. Использование эффективной дозы позволяет сравнивать дозы от разных видов излучения, рассматривать разные варианты распределения дозы в пределах тела. Коллективная доза представляет собой удобный

инструмент для сравнения радиационного воздействия на разных стадиях ядерного топливного цикла, а также от атомных электростанций и других способов генерации электрической энергии. Однако Комитет отмечает, что коллективная эффективная доза может быть использована только в целях сравнения и не должна использоваться в целях нормирования и в эпидемиологических исследованиях. Комитет особо подчеркивает некорректность интегрирования очень маленьких доз за продолжительное время для больших популяций людей в целях оценки медицинских эффектов.

Индивидуальные дозы рассчитываются для типичного человека, проживающего в районе расположения источника выбросов/сбросов радионуклидов. Это принципиально отличает данный подход от методов, применяемых в целях нормирования выбросов и сбросов в окружающую среду, где дозы рассчитываются для критической группы населения. При оценке индивидуальных доз учитывают внутреннее облучение от потребления загрязненных продуктов питания и питьевой воды, от вдыхания радионуклидов, внешнего облучения от поверхности почвы и находящихся в воздухе радионуклидов. При этом Комитет считает реалистичным предполагать, что только 25 % потребляемой человеком пищи произведено в месте его проживания. Для обоснования этого тезиса были использованы данные проведенного во Франции [2] исследования. Это значение также хорошо соответствует данным, полученным при оценке доз облучения населения после аварии на АЭС «Фукусима» в Японии [3].

Описанная в документе методология позволяет рассчитывать индивидуальные и коллективные дозы облучения населения в случаях выбросов радионуклидов в воздух, сбросах в реки, озера и моря. Методология учитывает облучение от радионуклидов, поступление которых в окружающую среду считается вероятным на разных стадиях ядерного топливного цикла. Особое внимание уделено оценке поведения в окружающей среде глобально рассеиваемых радионуклидов —  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{85}\text{Kr}$  и  $^{129}\text{I}$ . Поскольку методология предназначена для оценки доз хронического облучения человека, она предполагает учет накопления долгоживущих радионуклидов в окружающей среде и учитывает облучение от долгоживущих радионуклидов, поступление которых в окружающую среду прекращено.

В документе предложено использовать для расчета индивидуальных доз временной интервал в 100 лет, поскольку это время включает время работы электростанции и возможность строительства электростанции на том же месте. Для расчета коллективной дозы можно использовать бесконечный временной ин-

тервал, однако для большинства радионуклидов временной интервал в 100 лет учитывает основную часть коллективной дозы. Для долгоживущих радионуклидов  $^{14}\text{C}$  и  $^{129}\text{I}$  при расчете коллективной дозы предложено использовать временной интервал 10 000 лет. Отдельного рассмотрения требуют свалки отходов урановых и угольных шахт. В предыдущем варианте Методологии в качестве временного интервала для расчета коллективной дозы от свалок отходов урановых шахт использовали 10 000 лет. Проведенные с тех пор исследования показали, что лучшим временным интервалом для оценки коллективной дозы от эмиссии радона на свалках отходов урановых шахт является 100 лет, но временные интервалы в 500 и 1000 лет также должны быть включены в рассмотрение.

Для оценки переноса радионуклидов в атмосфере принято предположение о том, что все выбросы производятся из точечного источника высотой 30 м. При расчете перехода радионуклидов из атмосферного воздуха в пищевые продукты используется динамическая модель FARMLAND [4], рекомендуемые значения параметров приведены в таблицах в приложении к данному документу. Выбор значений параметров в моделях переноса радионуклидов и перехода в продукты питания предполагает использование обоснованных, но не обязательно наиболее консервативных оценок, как это принято в моделях, применяемых для целей регулирования.

Отдельный раздел документа посвящен методам оценки доз облучения населения при сбросах в пресноводные водоемы. Детально рассмотрены сбросы в три типа водоемов — озера, крупные и малые реки. Радиоэкологические характеристики переноса радионуклидов в пресноводных экосистемах взяты из рекомендаций МАГАТЭ [5]. Впервые в методиках Комитета оценена роль орошения — важного пути транспорта радионуклидов, где происходит ускоренный перенос радионуклидов по трофическим цепочкам.

В соответствии с пожеланиями Комитета, в новый вариант методологии включены оценки доз от других (не ядерных) способов генерации электрической энергии. Усовершенствованный вариант методологии позволяет оценить дозы для населения отдельно для каждого из значимых радионуклидов. В частности, в документе предложен более реалистичный подход к оценке доз от долгоживущих естественных радионуклидов ( $^{226}\text{Ra}$  и  $^{222}\text{Rn}$ ). По сравнению с предыдущими версиями усовершенствованная методология учитывает региональные различия в распределении населения и пищевых предпочтений.

Описание методологии сопровождается системой электронных таблиц и значений необходимых параметров, позволяющих с приемлемой точностью

оценить полученные населением дозы в разных (не аварийных) радиоэкологических ситуациях.

При обсуждении методологии на 63-й сессии НКДАР ООН существенных изменений в документ внесено не было. В выступлениях представителей России и других стран отмечалось, что, несмотря на сделанные уточнения, документ в целом близок к окончательному виду и готов к публикации в качестве официального документа НКДАР ООН. В целом необходимо отметить, что применение описанной в этом документе методологии в России станет надежной основой сравнительного анализа доз облучения населения от разных способов получения электроэнергии и позволит уточнить оценки облучения населения в результате работы предприятий полного ядерного цикла, особенно в части сравнительного анализа с другими регионами мира.

### **Документ R.714 Радиационное облучение при производстве электроэнергии**

Обсуждение документа R.714 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии» на 63-й сессии НКДАР ООН проходило в течение трех дней (27–29 июня 2016 г.). В первый день рассматривалось только расширенное резюме документа для его включения в итоговый отчет о деятельности НКДАР ООН, выносимый на 71-ю сессию Генеральной Ассамблеи ООН осенью 2016 г. В последующие два дня состоялось подробное обсуждение документа при его разборе по параграфам.

Цель документа — сравнение радиационного облучения населения Земли при производстве электрической энергии с помощью различных технологий. Сравнение выполнено по двум параметрам: (а) коллективная доза облучения всего населения и (б) коллективная доза, нормализованная на объем произведенной данным способом электроэнергии. При сравнении учитывались следующие технологии производства электроэнергии: (1) ядерная энергия (атомные электростанции), (2) сжигание каменного угля, (3) сжигание природного газа, (4) сжигание нефти, (5) сжигание биотоплива, (6) геотермальная энергия, (7) энергия ветра и (8) энергия солнца. В качестве года, на который проводилось сравнение, принят 2010 год. Необходимо также подчеркнуть, что сравнение различных технологий производства электроэнергии относится только к штатным условиям работы соответствующих предприятий. Оценки коллективных доз облучения населения и персонала вследствие радиационных аварий подробно рассмотрены в других документах НКДАР ООН.

Начало работы над проектом данного документа датируется 2009 г. Год назад (в 2015 г.) перед консультантами и рабочей группой, образованной из

экспертов ряда стран, присутствовавших на предыдущей 62-й сессии, секретариат НКДАР ООН поставил задачу сконцентрировать усилия и завершить подготовку документа в 2016 г. Поскольку рабочая версия документа в 2015 г. была весьма далека от завершения, то при подведении итогов обсуждения год назад делегаты (в т.ч. и представители Российской Федерации) высказывали обоснованные сомнения в возможности подготовить заключительную версию в течение года. Тем не менее, благодаря интенсивной работе за истекший год, документ существенно улучшился. С учетом замечаний ряда делегатов, включая и представителей Российской Федерации, из текста документа были удалены фразы о связи между коллективной дозой облучения и ущербом для здоровья населения. Поскольку при нормальной эксплуатации предприятий индивидуальные дозы облучения населения оказываются существенно ниже ежегодных доз, обусловленных радиационным фоном, следовательно, о вредном действии таких малых доз говорить не приходится. Таким образом, характеристикой воздействия на население в документе четко обозначено радиационное облучение вне его связи с влиянием на здоровье.

Как отмечалось выше, за прошедший год удалось существенно продвинуться в подготовке параллельного документа R.713 «Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов», что позволило использовать его для расчетов по единой методологии доз облучения населения при выбросах (сбросах), обусловленных различными технологиями производства электрической энергии. Значительно пополнилась база данных, которая впоследствии была использована для уточнения коллективных доз облучения персонала и населения при выводе атомных электростанций из эксплуатации, при добыче металлов, применявшихся в неядерных технологиях, и при ряде других операций. Для двух технологий генерации электрической энергии — ядерной и сжигания каменного угля — стало возможным сопоставление коллективных доз, рассчитанных с учетом всех стадий жизненного цикла. Для технологий генерации электрической энергии с использованием сжигания газа, нефти, а также геотермальной энергии, сопоставление коллективных доз проведено по упрощенной схеме с применением разработанной методологии и принятием ряда предположений, касающихся отдельных стадий жизненного цикла. Для технологий генерации электрической энергии с использованием сжигания биотоплива, энергии ветра и солнца, из-за сильной ограниченности доступных данных вынужденно использовали еще более упрощенные схемы расчета.



Согласно оценкам Комитета, вклад в суммарную коллективную дозу облучения населения Земного шара от сжигания каменного угля на современных предприятиях составляет около 65 %, а от выработки электроэнергии на атомных станциях — 15 %. Основной вклад в облучение населения от сжигания каменного угля приходится на облучение от природных радионуклидов (прежде всего от радона и дочерних продуктов его распада). При выработке электроэнергии на атомных станциях примерно половина коллективной дозы облучения населения также обусловлена природными радионуклидами. Эта оценка зависит от объема электроэнергии, вырабатываемой с помощью каждой технологии. В 2010 г. при сжигании каменного угля получено около 40 % суммарной электрической энергии в мире. Несмотря на то, что радон и дочерние продукты его распада вносят существенный вклад в суммарную коллективную дозу облучения населения при производстве электроэнергии на атомных станциях и при сжигании каменного угля, соответствующие индивидуальные дозы для населения оказываются очень низкими в сравнении с дозами, обусловленными ингаляционным поступлением человеку радона и его дочерних продуктов при проживании людей в жилищах.

При сравнении разных способов производства электроэнергии по параметру коллективной дозы, нормализованной на объем произведенной электроэнергии, сжигание каменного угля приводит к большему вкладу в нормализованную коллективную дозу, чем работа атомных станций, и значительно больше, чем любые другие технологии за исключением геотермальной энергии. На основании очень ограниченных данных о производстве электроэнергии на предприятиях, использующих геотермальную энергию, выбросы радона и его продуктов деления могут быть очень значительными. Однако вследствие малого распространения в мире такого способа производства электроэнергии его вклад в суммарное облучение населения многократно меньше, чем при сжигании каменного угля.

Комитет также провел оценки облучения персонала при производстве электроэнергии с помощью различных технологий. Наибольшие значения удельной коллективной дозы характерны для производства электроэнергии при сжигании каменного угля. При этом основной вклад в облучение персонала для этого способа производства происходит на стадии добычи каменного угля. При рассмотрении других способов производства электроэнергии наибольшие удельные коллективные дозы облучения персонала относятся к добыче редкоземельных металлов, необходимых в таких технологиях, как использование энергии солнца и ветра. Добыча редкоземельных металлов в низкоста-

хественных рудах сопряжена с существенным облучением персонала от природных радионуклидов.

Удельная суммарная коллективная доза (население и персонал), обусловленная производством электроэнергии путем сжигания каменного угля, примерно в 10 раз превосходит соответствующую дозу при работе атомных станций.

В документе особо подчеркивается, что при интерпретации приведенных оценок необходимо учитывать следующие объективные обстоятельства. Сравнение различных способов производства электроэнергии проведено только по одному фактору — радиационному. Документ не предназначен для того, чтобы дать обоснование предпочтительности одного вида производства электроэнергии перед другим (другими), рассматривая при этом только один фактор. Для такого рода выводов необходимо рассматривать целый набор факторов различной природы. Радиационный фактор только один из них.

По итогам обсуждения документа R.714 на 63-й сессии НКДАР ООН принято единогласное решение о его одобрении и подготовке окончательной редакции с учетом результатов состоявшегося на сессии обсуждения. Достигнуто согласие, что два документа R.713 и R.714 будут опубликованы в одном томе как два отдельных научных приложения.

Публикация документа НКДАР ООН R.714 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии» в его последней редакции важна для Российской Федерации, поскольку такая публикация предоставит возможность со ссылкой на авторитет НКДАР ООН и на объективные данные, представленные в документе, убедительно доказать, что производство электроэнергии на АЭС оказывает существенно меньшее влияние на человека и окружающую среду, чем наиболее интенсивно применяемая технология сжигания каменного угля, обеспечивающая основную долю производства электрической энергии в мире. В документе нет указаний на связь коллективной дозы с ее негативным воздействием на здоровье человека, поскольку при очень малых индивидуальных дозах такой связи объективно не существует. В предыдущих выпусках аналогичного документа в 1977, 1982, 1988, 1993 г. такая зависимость присутствовала, что вводило в заблуждение пользователей документа и давало возможность манипулировать мнимой опасностью радиационных выбросов с АЭС при их штатной работе, препятствуя строительству новых блоков АЭС.

## **Документ R.715 Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов**

Документ посвящен обзору научных данных о биологических эффектах, обусловленных внутренним облучением от инкорпорированных радионуклидов (тритий и уран). Подготовка к отчету вступила в завершающую фазу. Уже сейчас стало ясно, что основной посыл для решения НКДАР ООН по созданию этого документа оказался ложным. Серьезных (прорывных) научных исследований по тритию и урану в последние двадцать лет не было проведено. Вместе с тем проблема воздействия инкорпорированных радионуклидов остается актуальной. Поэтому в 2015 г. Секретариат предложил написать общее введение по всем инкорпорированным радионуклидам. Подготовленное Дж. Хариссоном (дозиметрия) и Р. Вейкфордом (эффекты внутреннего облучения) введение оказалось очень информативным и полезным, особенно раздел дозиметрии. К сожалению, стратегия Секретариата в очередной раз изменилась, и запланированные обзоры по другим инкорпорированным радионуклидам (йоду и радию) решено отложить на неопределенный срок. Исходя из этого, Секретариат вернулся к старой форме документа.

НКДАР ООН рассмотрел обновленную версию отчета по тритию, включающего следующие разделы: источники и уровни облучения; физические, радиологические и биохимические характеристики трития; облучение персонала и населения; биокинетика и дозиметрия внутреннего облучения от инкорпорированного трития; биологические эффекты и эффекты воздействия на здоровье от внутреннего облучения от инкорпорированного трития; относительная биологическая эффективность трития; результаты эпидемиологических исследований; общее заключение и обоснование необходимости исследований в будущем.

Комитет высоко оценил подготовленный к обсуждению отчет и одобрил его публикацию после внесения исправлений и дополнений по тексту.

Были подробно обсуждены основные выводы по биологическим эффектам трития. Комитет согласовал следующие основные заключения:

- При поступлении трития в организм человек подвергается внутреннему бета-облучению.
- В организм персонала радиационно-опасных предприятий тритий поступает в виде тритиевой воды, элементарного водорода (HT), тритидов металлов и тритий-содержащей пыли, люминесцентных соединений, биохимических веществ с содержанием трития и некоторых иных антропогенных химических форм.
- Население подвергается внутреннему облучению трития при поступлении в организм индивидуумов

тритиевой воды из окружающей среды и органически связанных соединений трития из пищи.

Поглощенные дозы внутреннего бета-облучения от инкорпорированного трития не могут быть измерены напрямую, поэтому для оценки доз используют биокинетическую и дозиметрическую модели, основанные на измерениях трития в окружающей среде и в биологических материалах человека (чаще всего, в моче). Хотя действующие в настоящее время биокинетические модели поглощения трития человеком вполне совпадают с результатами экспериментальных исследований, совершенствование моделей продолжается. Существует особая необходимость в разработке биокинетических моделей поступления биохимических веществ, содержащих тритий, включая нуклеотропные формы, в организм человека.

Дозы облучения, а, следовательно, и риск, вследствие воздействия некоторых биохимических веществ, содержащих тритий, и органически связанного трития больше, чем дозы облучения от тритиевой воды из-за более длительной инкорпорации в организме и, возможно, из-за локализации внутри клеток. Исследования напрямую биологических эффектов, возникающих вследствие воздействия органически связанного трития, обычно невозможны из-за невысокой концентрации трития в органически связанных тритий-содержащих соединениях. Следует отметить, однако, что количество работников, контактирующих с такими формами трития, небольшое.

В ходе лабораторных исследований млекопитающих было показано, что тритий вызывает как стохастические, так и детерминированные биологические эффекты, сопоставимые с эффектами, возникающими вследствие воздействия других видов ионизирующего излучения, и, как правило, характеризуется однородным распределением в тканях организма, особенно при поступлении в виде тритиевой воды. Тяжесть детерминированных эффектов пропорциональна дозе облучения, как и в случаях с другими видами излучений. Внутреннее облучение от инкорпорированного трития может приводить к возникновению и стохастических эффектов, таких как рак или генетические эффекты, у лабораторных мышей и крыс. Однако на сегодняшний день нет эпидемиологических доказательств стохастических эффектов у людей вследствие внутреннего бета-облучения от инкорпорированного трития.

Оценки относительной биологической эффективности (ОБЭ) бета-излучения от трития, полученные по результатам 50 *in vivo* и *in vitro* экспериментов с млекопитающими, варьировались от 1,0 до 5,0 (центральное значение в районе 2–2,5) и от 0,4 до 8,0 (центральное значение в районе 1,5–2) для ортотольного рентгеновского и гамма-излучений, соответственно. Исследования продемонстрировали об-

шую тенденцию оценок ОБЭ к увеличению по мере уменьшения доз.

Очень сложно интерпретировать результаты эпидемиологических исследований в плане риска, характерного для внутреннего облучения от инкорпорированного трития, отдельно от риска, возникающего вследствие других видов излучений, т.к. в большинстве из них не использовались результаты мониторинга поступления трития для расчета доз облучения от трития. Соответственно, в настоящее время из эпидемиологических исследований когорт, члены которых потенциально подвергались облучению от инкорпорированного трития, можно получить очень мало информации о риске, характерном для воздействия трития. Можно сделать только вывод, что риск, возникающий вследствие воздействия трития, не был серьезно недооценен.

Эпидемиологические исследования когорт работников, подвергшихся профессиональному облучению от трития, предлагают наилучшие возможности для изучения риска для здоровья, возникающего вследствие воздействия трития, но необходимо выполнить определенные требования, чтобы эти возможности реализовать. Во-первых, дозы внутреннего бета-облучения от трития, полученные на основе данных мониторинга и иных данных о профессиональной деятельности, необходимо реконструировать, используя существующие архивы. Во-вторых, воздействие других источников излучений, таких как внешнее гамма-излучение и внутреннее облучение от других радионуклидов, необходимо принимать во внимание, чтобы при анализе включать поправку на эти виды воздействия.

Маловероятно, что эпидемиологические исследования когорт населения, потенциально подвергшегося облучению от трития, дадут результаты, которые можно будет интерпретировать с какой-либо приемлемой степенью надежности. Это связано с тем, что облучение от трития в окружающей среде обычно незначительно, и любой эффект такого воздействия относительно других фоновых факторов риска дает очень слабое проявление риска облучения от трития на фоне значительных фоновых помех. Более реалистичным подходом является тщательный мониторинг наличия трития в окружающей среде вблизи предприятий, которые выбрасывают в атмосферу тритий, и возможный мониторинг содержания трития у отдельно взятых индивидуумов, проживающих на этих территориях. Однако программы мониторинга, проводимые на территориях вблизи предприятий, на которых используется тритий, также должны располагать данными об общих уровнях и видах трития на территориях, удаленных от таких предприятий, чтобы результаты можно было интерпретировать на должном уровне.

Предположения об избыточной заболеваемости лейкозом у детей, проживающих вблизи предприятий атомной промышленности, могли появиться из-за выбросов трития в атмосферу этими предприятиями; но серьезная недооценка риска лейкоза у детей вследствие внутреннего облучения от трития неправдоподобна. Большие объемы трития были выброшены в окружающую среду при испытаниях ядерного оружия в атмосфере в начале 1960-х гг., но нет доказательств того, что регистрируемые уровни лейкозов у детей вследствие внутреннего облучения от инкорпорированного трития свидетельствуют о повышении риска лейкоза.

На 63-й сессии Комитет также обсудил и согласовал очень важный раздел отчета — «Исследовательские потребности», в котором обосновал необходимость продолжения исследований, касающихся трития, в будущем. Приоритет следует отдавать исследованиям, целью которых является изучение реальных либо практических ситуаций, например, длительное поглощение тритиевой воды или длительное поступление органически связанного трития с пищей.

Так как биологическое распределение органических форм трития внутри органов и тканей неравномерно, очень важно разработать подходящий микродозиметрический подход, который поможет лучше понять биораспределение различных органических форм трития внутри клетки, ткани или органа. Для получения дополнительной информации об ОБЭ трития, особенно органически связанного, должны использоваться самые современные методы, направленные не только на анализ канцерогенеза, но и на неопухолевые эффекты. В частности, требуется изучение влияния трития на разных сроках беременности, а также в раннем детстве. Особый интерес представляет поступление и долгосрочное удержание неравномерно распределенных органических форм трития в зародышевых клетках, в тканях эмбриона, плода и органах младенца.

Другая физико-химическая форма трития, воздействию которой может подвергаться персонал, это тритий-содержащая пыль и стружка, образующиеся в процессе работы термоядерных реакторов на основе угля, бериллия или вольфрама. Этот фактор профессионального воздействия также заслуживает тщательного изучения с позиции биораспределения и биокинетики в органах и тканях.

Необходимо выполнить критическую оценку данных о потенциальной индукции наследуемых/передаваемых от поколения к поколению эффектов. Следует искать новые подходы, основанные на последних открытиях в области биологии.

Исследования биологических механизмов должны делать упор на клеточные повреждения, их характер и частоту повреждений ДНК после воздействия бета-ча-

стиц трития. Особый интерес представляет комплексность повреждений ДНК (которая может оказывать влияние на эффективность и точность репарации), индуцированная либо предшественниками синтеза ДНК (меченый тритием тимидин), либо аминокислотами, обогащенными хроматин-связывающими белками, также на механизмы, запускающие сигнальные пути повреждения ДНК и активацию защитных процессов (репарацию, блок клеточного цикла, апоптоз, дифференциацию и др.) в контексте токсичности и геномной нестабильности. Кроме того недостаточно данных о метаболизме и эффектах органического трития (третий-содержащих биохимических веществ) в условиях аварийной ситуации и хронического облучения от источника в окружающей среде.

Комитет сделал заключение, что надежность выводов эпидемиологических исследований в настоящее время очень ограничена из-за недостаточной статистической мощности и отсутствия информации о дозах облучения от трития. Так как широкое применение трития будет продолжаться, особенно в том случае, если коммерческие термоядерные реакторы будут вводиться в эксплуатацию, целесообразно было бы серьезно рассмотреть возможность международных совместных проектов для изучения риска в когортах работников, подвергшихся профессиональному облучению от инкорпорированного трития, в ходе которых в полном объеме будут использованы реальные данные о профессиональном маршруте и данные мониторинга. В основе таких исследований следует использовать общие согласованные протоколы для определения доз бета-облучения от инкорпорированного трития на основе данных профессионального мониторинга.

Раздел отчета, посвященный урану, как и раздел по тритию, существенно продвинулся за последний год. Это, в первую очередь, связано с тем, что в состав рабочей группы были включены такие авторитетные специалисты, как В. Рюм (Германия) и Дж. Хариссон (Великобритания).

Напомним основные проблемы, с которыми столкнулись авторы документа:

- Инкорпорированный уран обладает как радиационной, так и химической токсичностью, и неясно, как можно выделить радиационную составляющую при воздействии нуклида на организм, системы организма, отдельные органы и ткани.
- Доза облучения от инкорпорированного урана зачастую значительно меньше дозы от продуктов его распада (например, радона). Также не ясно, как учесть дозу и эффекты от радиационного воздействия собственно урана?
- Разные единицы измерения: в радиоэкологии и в экспериментах уран измеряют в единицах массы, а в радиобиологии — в беккерелях.

В период между сессиями качество документа значительно улучшилось. Авторы сделали попытку ответить на «трудные» вопросы, сфокусировались на радиационном факторе, привели в соответствие единицы измерения (некоторые таблицы были пересчитаны). В обзор был включен значительный объем информации по молекулярно-биологическим исследованиям. Дальнейшее улучшение документа может быть достигнуто за счет устранения сохраняющихся недостатков:

- Так, нельзя проводить объединенный эпидемиологический анализ для работников урановых производств и шахтеров (различные сценарии облучения). Строго говоря, сомнительно включение в обзор когорт персонала урановых шахт, т.к. это — облучение от продуктов деления урана.
- Не представлено заключение о соотношении химической и радиационной токсичности урана.
- В области молекулярной биологии почти отсутствуют серьезные экспериментальные работы.

Документ оказался очень сложным для подготовки. Наибольшие проблемы вызывают исследования радиационных эффектов при воздействии инкорпорированного урана. Как уже отмечалось, результатов прорывных научных исследований по воздействию урана в последние двадцать лет не опубликовано.

#### **Документ R.716 Эпидемиология рака от воздействий излучения окружающей среды при низкой мощности дозы**

Идеология проекта претерпела изменения. Изначально целью проекта была задача обосновать причины принципиальных различий оценок канцерогенного риска в нескольких когортах людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию (население, проживающее в условиях повышенного радиационного фона в Индии и Китае, жители прибрежных сел реки Течи и др.). Содержание документа также претерпело существенные изменения, в него был внесен дополнительный раздел «Критерии качества оценки эпидемиологических исследований». Рассматриваемый документ был трансформирован в направлении оценки качества этих исследований, и исключает какие-либо попытки биологического осмысления оценок радиационного риска низкодозового облучения. Этот раздел, хотя и усилил отчет с методологической точки зрения, в рамках настоящего документа пока не реализован. Разработанные критерии важны для оценки качества эпидемиологических исследований. Акцент в последней версии сконцентрирован на доказательности дозовой зависимости канцерогенных эффектов.

В рамках обсуждения проекта было подготовлено более 250 вопросов и замечаний, которые имеют принципиальный характер. В основных замечаниях

члены делегаций из различных стран единодушно отметили значительную актуальность и высокий научный уровень приложения, а также то, что документ по качеству эпидемиологических исследований является весьма своевременным и полезным. Указано, что большим недостатком отчета является отсутствие анализа базовых уровней раковой заболеваемости в исследуемых когортах, которые сильно отличаются в этих популяциях. Сравнимые популяции сильно различаются по ряду характеристик, которые влияют на развитие рака, таких как этнический фактор, возрастная структура населения, генетические особенности, питание и др. Необходимость прояснения этого вопроса связана с тем, что базовые показатели влияют на радиационный риск. Во время дискуссии значительное внимание было уделено исследованию российских ученых на реке Тече. Констатируется, что исследование является одним из наиболее надежных в мире для оценки эффектов низкодозового облучения, хотя и имеет некоторые ограничения, которые необходимо учитывать. Важно отметить, что в настоящее время документ содержит много противоречий, а заключение по ряду позиций полностью противоречит фактическим данным исследований, изложенным в документе.

По результатам обсуждения принято решение поручить группе по разработке критериев качества провести оценку исследований, включенных в настоящий проект с учетом разработанной методики. После доработки и исправления многочисленных ошибок отчет планируется закончить в 2017 г. Отчет будет включать два приложения «Эпидемиология рака при низкодозовом облучении» и «Критерии качества оценки эпидемиологических данных».

#### **Документ R.717 Сбор, анализ и распространение данных о дозах облучения, в частности о дозах медицинского и профессионального облучения**

В представленном документе содержатся сведения о выполненных работах в течение отчетного года (после 62-й сессии НКДАР 1–5 июня 2015 г.). В документе подчеркивается, что НКДАР имеет мандат ООН по оценке уровня облучаемости в категориях профессионального облучения, облучения населения и медицинского облучения.

На 57-й сессии НКДАР (16–20 августа 2010 г.) было принято стратегическое решение по улучшению методов сбора и анализа фактических данных радиационного воздействия. Основными приоритетами в настоящее время является сбор данных о профессиональном и медицинском облучении. За отчетный период Комитетом была создана специальная система (платформа), позволяющая работать с информационными опросниками в реальном времени. Данная

работа была выполнена в рамках взаимодействия с международными и национальными организациями (ВОЗ, МАГАТЭ и др.). Создана группа экспертов по основным направлениям работы. В ряде стран (включая Российскую Федерацию) определены национальные контактные лица, ответственные за выполнение запланированных работ. Поставлена задача подготовить отчетные документы по медицинскому и профессиональному облучению к следующей, 64-й сессии НКДАР (2017 г.).

#### **Отчет R.718 Развитие ситуации после отчета НКДАР ООН 2013 г. об уровнях и эффектах радиационного облучения в результате ядерной аварии после Великого восточно-японского землетрясения и цунами**

В документе представлены результаты деятельности комитета по обобщению исследований после издания отчета НКДАР 2013 г. по уровням и эффектам облучения в результате радиационной аварии после землетрясения и цунами в Восточной Японии. Отчет включает следующие ключевые разделы: оценку новых данных, уточнение данных по поступлению радионуклидов в окружающую среду с выбросами и сбросами, уточнение оценок по уровням облучения населения, уточнение оценок по уровням облучения персонала, новые исследования по воздействию Фукусимской аварии на здоровье персонала и населения в Японии, оценки радиационного воздействия на природную биоту в районе расположения АЭС «Фукусима». По каждому разделу представлен детальный обзор новых публикаций (с 2013 г.) и проведено обсуждение влияния новых данных на оценки и выводы НКДАР ООН, сделанные в отчете 2013 г. В целом, делегаты 63-й сессии отметили высокое научное качество представленного отчета R.718 и одобрили его публикацию.

Дискуссия, в т.ч. с участием представителей делегации Российской Федерации, включала обсуждение влияния данных новых публикаций по соотношению различных физико-химических форм выброшенного <sup>131</sup>I на дозы облучения щитовидной железы у населения. Сделан вывод, что изменение оценок доз будет зависеть от принятых сценариев, и нельзя априори утверждать о повышении или понижении дозовых оценок.

Было сделано общее замечание по отчету, связанное с тем, что публикация МАГАТЭ по последствиям аварии на АЭС «Фукусима», изданная в 2015 г., не отражена должным образом в материалах обзора новых публикаций. Предложено больше цитировать и использовать эту публикацию в отчете R.718.

Дискуссию вызвали выводы, сделанные в разделе отчета относительно влияния новых данных по радиационным эффектам для природной биоты в районе

расположения АЭС «Фукусима». Отмечена некоторая противоречивость выводов, где, с одной стороны, подчеркнута неизменность позиции НКДАР ООН об отсутствии радиационных эффектов на уровне популяций природных организмов после аварии на АЭС «Фукусима», а с другой, приведено обсуждение, по крайней мере, пяти новых публикаций, в каждой из которых отмечено наличие радиационных эффектов для различных представителей наземной биоты. Предложено включить в отчет пункт о необходимости продолжения исследований относительно радиационного воздействия на природную биоту в районе расположения АЭС «Фукусима» и уточнения доз облучения разных видов природной биоты.

Значительный интерес среди участников 63-й сессии вызвали презентации приглашенных специалистов из Японии, касающиеся нерадиационных эффектов аварии на АЭС «Фукусима» на здоровье населения, в частности, социально-психологические аспекты аварии, воздействие на здоровье экстренной эвакуации населения, и другие.

#### **Документ R.719 Некоторые оценки последствий для здоровья и оценка риска радиационного воздействия**

Данный проект был инициирован на 62-й сессии НКДАР ООН (2015 г.). Рабочая группа подготовила первый вариант документа R.719 для обсуждения на 63-й сессии НКДАР. Предполагается использовать три основных критерия при выборе выполненных к настоящему времени радиационно-эпидемиологических исследований для анализа: важность для принятия решений для населения, учет возможных факторов неопределенности, наличие новых радиационно-эпидемиологических данных по конкретным направлениям. Выбор сценариев для включения в документ будет определяться следующими основными факторами: наличие оценки радиационных рисков; наличие информации об уровнях неопределенности в оценке радиационных рисков; возможность переноса моделей риска по разным ситуациям облучения.

Предполагается анализировать выполненные работы по следующим основным направлениям: заболеваемость лейкозами при малых дозах (за последние 5 лет опубликовано более 70 статей по данному направлению, включая риск использования компьютерной томографии для детских возрастных групп); заболеваемость солидными раками при остром и хроническом облучении. В это исследование предполагается включить: данные о радиационных рисках по когорте реки Течи; сведения о заболеваемости раками щитовидной железы с учетом доз облучения детского населения после аварии на Чернобыльской АЭС (1986 г.) и АЭС «Фукусима-1» (2011 г.); данные о заболеваемости системы крово-

обращения при остром и хроническом облучении. По предложению делегации Российской Федерации комитет принял решение о включении в документ R.719 основных заключений Национального радиационно-эпидемиологического регистра (г. Обнинск) по когорте участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

При обсуждении документа R.719 отмечена актуальность включения проблемы оценки радиационных рисков по заболеваниям системы кровообращения в виду возможной модификации в будущем базовых принципов радиационной защиты. Была также подчеркнута важность учета географической вариабельности частоты спонтанных раков для объективной оценки радиационных эффектов.

#### **Организационные вопросы**

За период, прошедший после 62-й сессии, изданы на английском языке отчеты, законченные в 2012 г. по неопределенностям оценок радиационного риска и атрибутируемости медицинских эффектов радиационному воздействию, а также на японском языке отчет «Развитие ситуации после отчета НКДАР ООН 2013 г. об уровнях и эффектах радиационного облучения в результате ядерной аварии после Великого восточно-японского землетрясения и цунами». М. Крик проинформировал о состоянии дел по подготовке текущих отчетов НКДАР в предсессионный период. Были представлены 6 заявок на новые проекты: «Влияние предприятий ядерного цикла на биоту» (Российская Федерация), «Оценка вторичных раков после радиотерапии» (Франция), «Оценка биологических механизмов эффектов, вызванных малыми дозами» (Великобритания, Польша), «Фактор дозы и мощности дозы облучения» (Аргентина), «Оценка эффектов радона вследствие облучения в домах и на рабочих местах» (Аргентина) и «Эпидемиология: радиация и рак» (США). Обсуждена структура проекта резолюции Генеральной Ассамблеи, которая будет включать информацию о публикационной активности Комитета и состоянии дел по научным отчетам, а также по работе НКДАР с общественностью.

В рамках работы представителей стран НКДАР ООН были обсуждены и приняты следующие документы: «Руководящие принципы работы Комитета», «Стратегические направления деятельности Комитета» и проект отчета Генеральной Ассамблеи.

На 63-й сессии НКДАР были также представлены данные о прогрессе в области разработки пропагандистской стратегии, а также информация о проведенных в 2015–2016 гг. мероприятиях. Стратегической целью НКДАР остается «повышение осведомленности и углубления взаимопонимания между лицами, принимающими решения, научным и гражданским сообществами применительно к эффектам воздей-

ствия на здоровье людей и окружающую среду при различных уровнях воздействия ионизирующего излучения как прочной основы для принятия обоснованных решений по вопросам, связанным с радиацией».

Основными задачами пропагандистской, просветительской и информационной стратегии НКДАР являются:

- формирование корректного и актуального информационного материала по теме медико-биологических эффектов (Health effects) радиации в виде легко доступных средств в форматах, соответствующих потребностям;
- повышение осведомленности и углубление понимания новых результатов научных исследований в области медико-биологических последствий облучения, в т.ч. изложения в СМИ;
- оперативное реагирование на текущие общественные веяния, касающиеся воздействий ионизирующего излучения; своевременные ответы на вопросы СМИ и населения;
- для углубления понимания работы НКДАР и его выводов об эффектах и уровнях радиационного воздействия проводятся общественные мероприятия среди всех заинтересованных; в частности, среди лиц, принимающих решения, и их советников, преподавателей и студентов, а также журналистов.

Принципиальными элементами информационной и пропагандистской стратегии НКДАР являются:

- прогрессивное развитие общедоступного веб-сайта НКДАР;
- расширение перечня публикаций материалов Комитета;
- дальнейшее повышение взаимодействия со СМИ и другими заинтересованными сторонами.

Председателем Комитета на 2017–2018 гг. избран Г. Ванмарк (H. Vanmarcke, Бельгия), заместителями председателя — М. Валигорский (M. Waligórski, Польша) и П. Томпсон (P. Thompson, Канада), репортером — Дж. Хирт (G. Hirth, Австралия). П. Якоб (P. Jacob, Германия) продолжит исполнять функции заместителя председателя комитета.

64-я сессия НКДАР ООН пройдет с 29 мая по 2 июня 2017 г. в Вене.

### **Заключение**

С 27 июня по 1 июля 2016 г. в Вене прошла 63-я сессия НКДАР ООН, на которой были обсуждены научные отчеты, программа будущих исследований и организационные вопросы деятельности Комитета. В работе сессии приняли участие 165 участников. Научные отчеты обсуждались на Рабочей Группе и в подгруппах. В рамках сессии состоялось обсужде-

ние 7 научных отчетов, программы будущих исследований и организационных вопросов деятельности комитета. В этом году предполагается закончить работу над тремя отчетами. Принято решение о завершении работы над отчетами R.713 «Методология оценки дозы облучения человека от радиоактивных сбросов», R.714 «Радиационное облучение при производстве электроэнергии» и R.715 «Биологические эффекты облучения от отдельных инкорпорированных радионуклидов».

Приняты для исполнения заявки, посвященные влиянию радона на здоровье людей (Аргентина) и механизмам эффектов малых доз (Великобритания, Польша). Подробные предложения по этим заявкам будут представлены на 64-й сессии Комитета. Российская делегация представила обновленную заявку на проект «Оценка радиационного воздействия на биоту объектов атомной энергетики». Хотя проблематика, которой посвящена российская заявка, не является для Комитета приоритетной, рекомендовано продолжить прорабатывать заявку.

Избран новый председатель Комитета, два заместителя и репортер. Следующая сессия состоится 29 мая — 2 июня 2017 г. в Вене.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. I: Sources. UNSCEAR 2000 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publication E.00.IX.3. United Nations, New York, 2000.
2. Bertrand M. Consommations et lieux d'achats des produits alimentaires en 1991. INSEE résultats. Consommation-Mode de vie n°54–55. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Paris, 1993.
3. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Vol. I: Report to the General Assembly and Scientific Annex A. UNSCEAR 2013 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations sales publication E.14.IX.1. United Nations, New York, 2014.
4. Brown J., Simmonds J.R. FARMLAND: a dynamic model for the transfer of radionuclides through terrestrial foodchains. NRPB-R273. National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, 1995.
5. IAEA. Handbook of parameter values for the prediction of radionuclide transfer in terrestrial and freshwater environments. Technical Reports Series No. 472. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2010.

Поступила: 08.08.2016

Принята к публикации: 28.09.2016

**Е.В. Дорохов<sup>1</sup>, Э.Д. Исагулян<sup>2</sup>, П.А. Исаев<sup>3</sup>, Д.Ю. Семин<sup>3</sup>, В.В. Польшкин<sup>3</sup>**  
**ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ПОСТЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ****E.V. Dorokhov<sup>1</sup>, E.D. Isaguliyan<sup>2</sup>, P.A. Isaev<sup>3</sup>, D.Yu. Siomin<sup>3</sup>, V.V. Polkin<sup>3</sup>**  
**Possibilities of Spinal Cord Stimulation for Radiation-Induced Brachial Plexopathy**

## РЕФЕРАТ

По данным современной литературы, отсроченные лучевые повреждения плечевого сплетения являются относительно редким осложнением лучевой терапии злокачественных опухолей. Однако в отечественной медицинской практике в силу ряда причин, в т. ч. использования устаревшего оборудования или несовершенных схем облучения, подобные осложнения встречаются нередко. К сожалению, в силу необратимости патологического процесса, полное функциональное восстановление таких больных практически невозможно, поэтому основной проблемой лечения постлучевых плексопатий является борьба с болевым синдромом, средства для которой весьма ограничены. Цель настоящей публикации — демонстрация и разбор клинического случая эффективности стимуляции спинного мозга в лечении хронического медикаментозно-резистентного невропатического болевого синдрома у пациентки с постлучевой плексопатией.

**Ключевые слова:** дистанционная лучевая терапия, плексопатия, постлучевое поражение, нейростимуляция

## ABSTRACT

According to current data in modern oncology, delayed radiation-induced brachial plexopathies are rare complications of radial therapy of malignant tumors. However, in Russian clinical practice these complications appear not so rarely for a number of reasons, including obsolescent equipment usage. Unfortunately, full functional rehabilitation for such patients is almost impossible due to irreversibility of pathological process. That is why the main problem in the treatment of radiation-induced plexopathy is chronic pain management that is rather limited in remedies. The article is aimed to demonstrate and analyze the clinical case of high efficacy of spinal cord stimulation in the treatment of chronic medically resistant pain in a female patient with radiation-induced plexopathy.

**Key words:** radiation therapy, plexopathia, neurostimulation

**Введение**

Отсроченные лучевые повреждения нервной системы включают в себя изменения как центрального, так и периферического ее отделов. Постлучевые повреждения плечевого сплетения описаны у пациентов, получавших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, рака лёгкого, лимфом, а также других злокачественных новообразований, локализующихся в шейной области, левом плече и верхней части грудной клетки [1].

Согласно мировым литературным данным, сегодня плексопатии являются относительно редким осложнением лучевой терапии (в мире их частота не более 1–2 %), что связано с совершенствованием оборудования и методик лучевой терапии и повышением их безопасности [2, 3]. Тем не менее, в отечественной клинической практике нередко встречаются пациенты, которым лучевая терапия проводилась более 10 лет назад с применением менее совершенного, а иногда и устаревшего оборудования, а также с использованием старых схем лечения.

В патогенезе лучевого повреждения нервных структур принято выделять три основных фактора: непосредственное радиационное повреждение нерва с развитием аксонального поражения и демиелинизации, вторичное сдавление нервных стволов в результате фиброза окружающих мягких тканей, а также ишемию нервных стволов в результате повреждения микроциркуляторных сосудов (последний фактор может компенсироваться в результате процессов ревазуляризации) [2, 3].

При диагностике постлучевых плексопатий основное внимание уделяется дифференциальному диагнозу с метастатическим поражением и определению пораженных отделов сплетения [4– 6], для чего рекомендуется проводить нейровизуализацию (МРТ, ПЭТ-КТ) и электрофизиологическое обследование, в т.ч. игольчатую электромиографию (ЭМГ) и электронейромиографию (ЭНМГ)). Отсутствие новообразований или метастазов при визуализации, снижение амплитуды М-ответов, скорости проведения возбуждения при ЭНМГ и, в особенности, выявление

<sup>1</sup> Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,

<sup>2</sup> НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр (МНРЦ) им. А.Ф. Цыба. Обнинск. E-mail: isaev@mrrc.obninsk.ru

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.N. Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia. E-mail: isaev@mrrc.obninsk.ru



ние миокимических разрядов при игольчатой ЭМГ позволяют с высокой вероятностью судить о лучевом характере повреждения нервных стволов [3–9].

Как правило, консервативное лечение лучевых плексопатий сводится к коррекции болевого синдрома (назначение антиконвульсантов, антидепрессантов, при необходимости — опиоидных анальгетиков), нарушений чувствительности и восстановлению активных движений в конечности [1–3, 5, 10]. Для уменьшения болевого синдрома широко применяют электростимуляцию [1–4, 10]. Однако периферическая нейростимуляция имеет временный эффект, требуется проведение повторных сеансов и курсов стимуляции. Кроме того, на поздних стадиях, когда поражение периферических нервов прогрессирует, эффективность периферической нейростимуляции значительно снижается [1–4].

Из хирургических методов лечения на сегодняшний день наиболее обоснованными являются неврлиз стволов плечевого сплетения, если он проводится с целью декомпрессии нервных структур и восстановления активных движений в конечности, а также деструкция зоны входа задних корешков (DREZ-томия) при тяжелом деафферентационном болевом синдроме [2, 3]. Однако в большинстве современных международных руководств по лечению невропатической боли от проведения деструктивных вмешательств рекомендуется воздерживаться в связи с высоким риском рецидива болевого синдрома [2, 3].

В настоящей публикации описан пример эффективности стимуляции спинного мозга у пациентки, у которой через 10 лет после проведенного в 2000 г. комбинированного лечения рака правой молочной железы развилось поражение правого плечевого сплетения с тяжёлым невропатическим болевым синдромом.

### Описание клинического случая

Пациентка Н., 52 лет, обратилась в клинику нервных болезней в апреле 2013 г. с жалобами на слабость и отсутствие движений в правой руке, ощущение онемения по всей руке от плеча до кисти, на отечность правой кисти, а также на выраженную боль, интенсивностью до 8 баллов по ВАШ, которая характеризовалась как «зудящая», «стискивающая», «жгучая», «колющая» с периодическими пароксизмами в виде ощущения «удара током». Боль локализовалась по задне-наружной поверхности правой руки, от средней трети плеча до пальцев кисти. Помимо слабости и боли в правой руке пациентка также пожаловалась на осиплость голоса и опущение правого верхнего века.

Из анамнеза выяснилось, что с 10 января по 17 марта 2000 г. пациентка получала комбинированное лечение по поводу инфильтративного рака правой молочной железы IIIb стадии ( $T_3N_2M_0$ ) со вторичными изменениями в 3 из 6 лимфоузлов. Лечение состояло из предоперационной лучевой терапии в дозе 40 Гр, проводившейся в течение 8 дней, последующей правосторонней мастэктомии по Холстеду и послеоперационной лучевой терапии, проводившейся в течение следующих 40 дней с облучением надключичных (44 Гр) и подключичных (40 Гр) лимфоузлов справа, а также парастернальных лимфоузлов с обеих сторон (40 Гр).

В 2010 г., спустя 10 лет после проведенного лечения, стало беспокоить прогрессирующее ощущение «онемения» в правой кисти, которое постепенно распространилось на всю правую руку, в течение последующих 5 месяцев появилась и стала нарастать боль жгучего характера в правом плече, предплечье и кисти. Постепенно присоединилась прогрессирующая слабость в правой руке, преимущественно в дистальных отделах. В 2011 г. присоединилась осиплость голоса и птоз правого верхнего века. Пациентка обратилась в онкологическое учреждение, где в 2000 г. проходила лечение. Было выполнено обследование: МРТ головного мозга, МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, МРТ правого плечевого сустава и электронейромиография правой руки.

МРТ головного мозга проводилась с целью исключения поражения (в т.ч. и метастатического) ствола или белого вещества полушарий головного мозга, в связи с наличием у пациентки осиплости голоса. При исследовании были выявлены единичные очаги в белом веществе паравентрикулярной и субкортикальной локализации, гиперинтенсивные в  $T_2$ -режиме и изоинтенсивные в  $T_1$ -режиме, сосудистого характера. Данная находка никак не объясняла имеющиеся у пациентки симптомы.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга проводилась с целью исключения поражения спинного мозга, корешков спинномозговых нервов. При исследовании были выявлены протрузии межпозвонковых дисков C2–3, C3–4 C4–5, C6–7 размером до 3 мм и грыжа межпозвонкового диска C5–6 размером 4 мм, без признаков компрессии спинного мозга или корешков спинномозговых нервов.

МРТ правого плечевого сустава проводилась для исключения метастатического поражения периартикулярных мягких тканей или плечевого сплетения. При исследовании были выявлены гипотрофия надостной, подостной и дельтовидной мышц, признаки артроза правого плечевого сустава, а также многочисленные очаги фиброза мягких тканей верхнего плечевого пояса и шеи. Признаков метастатического



Рис. 1. Отек и парез дистальных отделов правой руки (а), гипотрофия в проксимальных отделах правой руки в сравнении с левой стороной (б, в)

или неопластического поражения мягких тканей не было выявлено.

При электромиографии были выявлены признаки поражения правого плечевого сплетения с преимущественным вовлечением верхнего первичного пучка в виде снижения амплитуды М-ответа, преимущественно при исследовании подмышечного, лучевого, локтевого и срединного нервов, также увеличения резидуальной латентности при исследовании.

После обследования пациентке был поставлен диагноз постлучевой плексопатии и назначено лечение невропатического болевого синдрома. На протяжении последующих 2 лет пациентка регулярно принимала прегабалин в суточной дозе 450–600 мг, однако при этом интенсивность болевого синдрома уменьшалась лишь на 1–2 балла. Кроме того, проявлялся выраженный побочный эффект в виде дневной сонливости, что не устраивало пациентку, поскольку она продолжала ежедневно работать по специальности (инженер-проектировщик). В связи с персистирующим болевым синдромом пациентка обратилась за консультацией в клинику нервных болезней.

При осмотре были выявлены следующие патологические изменения: отек правой кисти. Периферический монопарез правой руки: в дистальных отделах — до 2 баллов (движения с преодолением силы трения), в проксимальных отделах — до 3 баллов. Гипотрофии всех мышц правой руки. Синдром чувствительных нарушений в виде гипалгезии, тактильной, температурной, суставно-мышечной и вибрационной гипоэстезии по всей поверхности правой руки, кисточковой и тактильной

аллодинии по задне-наружной поверхности правой руки от средней трети плеча до пальцев кисти (рис. 1а, б, в).

Выраженность болевого синдрома в правой руке достигала 7–8 баллов по ВАШ. Выраженность болевых симптомов невропатии по шкале NTSS-9 достигала 19,96 баллов. По диагностическим шкалам DN4, Pain Detect и LANSS значения составили 9, 25 и 20 баллов соответственно, что подтвердило невропатический характер болевого синдрома.

Помимо боли и пареза в правой руке отмечался синдром Горнера справа в виде птоза и миоза, что, учитывая отсутствие структурных повреждений головного мозга, ствола и спинного мозга, вероятнее всего позволяет говорить о поражении как плечевого, так и шейного сплетений и возможной заинтересованности шейного симпатического ствола.

Ввиду отсутствия полноценной фармакотерапии невропатической боли на протяжении 3 лет с момента появления болевого синдрома, пациентке были назначены препараты: габапентин в начальной дозе 300 мг/сут с постепенным повышением до 1800 мг/сут, дулоксетин в дозе 60 мг/сут. Также были рекомендованы пассивная и активная гимнастика, массаж.

На фоне лечения пациентка отметила вначале снижение болевого синдрома до 3–4 баллов по ВАШ (на 53,3 % от исходного уровня), значение по шкале NTSS-9 уменьшилось до 13,63 баллов (на 31,7 % от исходного уровня). Однако этот эффект продлился в течении 6 месяцев, после чего интенсивность болевого синдрома стала прогрессировать и к июню 2014 г. достигла 5–6 баллов по ВАШ. Кроме того,

прогрессировал монопарез правой руки. В дистальных отделах он достиг степени пlegии, а в проксимальных отделах — 2–3 баллов. Температурная, болевая и тактильная чувствительность на правой руке полностью выпали, однако сохранялись вибрационная (3 балла) и суставно-мышечная чувствительность. В связи с недостаточным эффектом терапии в отношении болевого синдрома было рекомендовано повышение суточной дозы габапентина до 3600 мг. Интенсивность болевого синдрома вновь уменьшилась до 3 баллов по ВАШ. Однако при этом были отмечены побочные эффекты — появились жалобы на постоянную сухость во рту, выраженную сонливость, кроме того было отмечено повышение концентрации печеночных ферментов (АЛТ до 200 МЕ/дл, АСТ — до 150 МЕ/дл, Г-ГТ — до 250 МЕ/дл). В связи с этим пациентка была вынуждена вернуться в прежней суточной дозе габапентина — 1800 мг/сут. Интенсивность болевого синдрома при этом достигала 6 баллов по ВАШ.

В связи с недостаточной эффективностью фармакотерапии болевого синдрома в дальнейшем была предложена имплантация тестового эпидурального электрода для стимуляции шейного утолщения спинного мозга с целью улучшения противоболевого эффекта. Пациентка была направлена в НИИ Нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России.

Имплантация тестового эпидурального электрода была проведена чрескожным способом под рентгеновским контролем (электронно-оптический преобразователь) на область шейного утолщения спинного мозга, с наружным выводением. В послеоперационном периоде проводилась тестовая стимуляция со следующими параметрами: частота импульсов 70–150 Гц, длительность импульса от 200 до 300 мкс, амплитуда от 1,5 до 5,0 мВ. При этом пациентка отметила появление парестезий (в виде ощущения вибрации) в правой руке и появление температурной чувствительности в правой кисти. В связи с положительным результатом тестовой стимуляции была имплантирована полностью вся система с подкожным генератором импульсов, и заданы 10 программ в рамках указанных выше параметров стимуляции.

В ближайшем послеоперационном периоде (до 6 мес. после операции) больная продолжала принимать габапентин в суточной дозе 1800 мг и дулоксетин в суточной дозе 60 мг, а также пользоваться стимулятором. При этом сохранялся стабильный эффект — интенсивность боли уменьшилась до 2–3 баллов по ВАШ (на 45 % от дооперационного уровня), значение по шкале NTSS-9 составило 11,97 баллов (на 30,7 % ниже дооперационного уровня).

Однако дополнительный эффект в виде улучшения температурной чувствительности регрессировал.

В настоящее время (т.е. через 1 год после имплантации) уровень интенсивности боли составляет 3–4 балла по ВАШ, значение по шкале NTSS-9 достигает 15,33 балла. Суточную дозу габапентина удалось снизить до 900 мг. Выраженность монопареза правой руки, отека правой кисти и синдрома Горнера справа не изменилась, сохраняется осиплость голоса. Однако пациентка отмечает общее улучшение качества жизни и продолжает работать по специальности.

### Заключение

Основной особенностью представленного клинического случая является более чем десятилетний период развития постлучевого повреждения нервной системы. По данным литературы эти сроки могут составлять от нескольких месяцев до десятилетий [1–12], но в большинстве описанных наблюдений не превышают ближайших 5–6 лет от курса облучения. Использование нейростимуляции в реабилитации больных с постлучевыми повреждениями плечевого сплетения является распространенным и рекомендуется многими авторами [1–4, 8, 9]. Однако речь, как правило, идет о периферической нейростимуляции и миостимуляции. Применение же стимуляции шейного отдела спинного мозга у пациентов с постлучевой плексопатией в литературе не описано.

Таким образом, приведенное нами описание клинического случая является очередным примером наблюдения необычных клинических эффектов стимуляции спинного мозга, а в свете других подобных публикаций — дополнительным доводом необходимости дальнейшего клинического и физиологического исследования эффектов стимуляции спинного мозга, а также механизмов, лежащих в их основе.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Gosk J., Rutowski R., Reichert P., Rabczynski J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy — aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment // *Folia Neuropathologica*. 2007. Vol. 45. № 1. P. 26–30.
2. Delanian S., Lefaix J.L., Pradat P.F. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors // *Radiother. Oncol.* 2012. Vol. 105. № 3. P. 273–282.
3. Pradat P.F., Delanian S. Late radiation injury to peripheral nerves // *Handbook of Clinical Neurology*. 2013. Vol. 115. P. 743–758.
4. Пасов В.В. Местные лучевые повреждения после комбинированного лечения рака молочной железы. Частота развития и методы коррекции. Дис.

- д-ра. мед. наук. Москва. 2000. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/01004299840>
5. Пасов В.В., Бардычев М.С. Лучевые повреждения плечевого сплетения или метастазы. Проблемы диагностики // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 64–66.
  6. Lederman R.J., Wilbourn A.J. Brachial plexopathy: recurrent cancer or radiation? // Neurology. 1984. Vol. 34. № 10. P. 1331–1335.
  7. Roth G., Magistris M.R., Le Fort D. et al. Post-radiation brachial plexopathy. Persistent conduction block. Myokymic discharges and cramps. // Revue Neurologique. 1988. Vol. 144. № 3. P. 173–180.
  8. Harper C.M., Thomas J.E., Cascino T.L., Litchy W.J. Distinction between neoplastic and radiation-induced brachial plexopathy, with emphasis on the role of EMG // Neurology. 1989. Vol. 39. № 4. P. 502–506.
  9. Rubin D.I. Diseases of the plexus // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2008. Vol. 3. № 14. P. 156–179.
  10. Olsen N.K, Pfeiffer P., Johannsen L. et al. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients // Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. Vol. 26. № 1. P. 43–49.
  11. Wolter T. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives // J. Pain Res. 2014. Vol. 18. № 7. P. 651–653.
  12. Cruccu G., Aziz T.Z, Garcia-Larrea L. et al. EFNS guidelines on neurostimu // Eur. J. Neurol. 2007. Vol. 14. № 9. P. 952–970.

Поступила: 21.09.2015

Принята к публикации: 28.09.2016