

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

**МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
И
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ**

**MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY**

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2018

Том 63

№ 3

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

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading
peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus
и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science
The journal entered the bibliographic database Scopus
and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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

Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Р.М. Алексахин – д.б.н., проф., академик РАН; Р.В. Арутюнян – д.ф.-м.н., проф.;
А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.;
В.Ф. Демин – д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный и выпускающий редактор;
К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., зам. главного редактора; М.К. Сневе – PhD, Норвегия;
С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США;
Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.;
В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН;
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения;
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор А.С. Лунев

Адрес редакции журнала:

123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 08.06.2018. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,0 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 1993 was published under the title «Medical Radiology»
Frequency of publication: six issues per year

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

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

Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sc. Med., Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sc. Biol., Prof.; R. M. Aleksakhin – Dr. Sc. Biol., Academician of RAS;
R. V. Arutyunyan – Dr. Sc. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sc. Med., Prof.; A. P. Biryukov – Dr. Sc. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sc. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sc. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sc. Tech., Cand. Sc. Phys.-Math.,
Assistant Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Koterov – Dr. Sc. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; B. Ya. Narkevich – Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sc. Med., Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway;
S. I. Tkachev – Dr. Sc. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sc. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;
N. K. Shandala – Dr. Sc. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sc. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sc. Tech.

Editorial council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sc. Med., Prof.; M. I. Balonov – Dr. Sc. Biol., Prof.;
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof.;
V. K. Ivanov – Dr. Sc. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sc. Med., Prof., Academician of RAS;
P. K. Kazymbet – Dr. Sc. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sc. Med., Prof., Armenia;
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sc. Med., Associate Prof., Belarus; V. A. Saenko – Dr. Sc. Biol., Associate Prof., Japan

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: A. S. Lunev

Address of Editorial Board:

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

E-mail: medradiol@yandex.ru

The journal website: <http://www.medradiol.ru>

The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814

Signed to print 08.06.2018. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,0 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC

123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 3 – 2018

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	5	Показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению <i>М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева</i>
	12	Психологические предпосылки стабильности кадрового состава при работе на объектах после радиационных аварий <i>А.А. Косенков</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	19	Проблемы установления зависимости доза – эффект для радиационного канцерогенеза <i>В.Ф. Демин, А.П. Бирюков, М.В. Забелин, В.Ю. Соловьев</i>
НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ	28	От электромагнитного смога до электромагнитного хаоса. К оценке опасности мобильной связи для здоровья населения <i>Ю.Г. Григорьев</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	34	Levels of Trace Elements in the Affected Area of Bone in the Diagnosis of Osteomyelitis and Osteogenic Sarcoma <i>V. Zaichick</i> Уровни содержания микроэлементов в поражённом участке кости в диагностике остеомиелита и остеогенной саркомы <i>В.Е. Зайчик</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	44	Оценка эффективности сцинтиграфии рецепторов соматостатина с ¹¹¹In-октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей <i>А.А. Маркович, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров, А.С. Крылов, Д.А. Комановская, А.Д. Рыжков</i>
ОБЗОР	52	Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии <i>О.К. Курпешев, J. van der Zee</i>
ПОДГОТОВКА ЛУЧЕВЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ	68	Программа профессиональной переподготовки кадров медицинских физиков для лучевой терапии <i>А.П. Черняев, П.Ю. Борщеговская, С.М. Варзарь, М.В. Желтоножская, Е.Н. Лыкова, С.У. Нисимов, В.В. Розанов</i>
ДИСКУССИЯ	74	Проблемы обеспечения радиационной безопасности населения при радиационных авариях <i>С.Ф. Гончаров, Г.М. Аветисов</i>
РЕЦЕНЗИЯ	83	Рецензия на учебник «Радиационная гигиена» (Издание 5-е дополненное и переработанное). Авторы: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич М.И. Балонов, И.А. Звонова
ЮБИЛЕЙ	85	К 95-летию Н.А. Корнеева
	86	К 75-летию В.Е. Зайчика
НЕКРОЛОГ	88	Памяти Р.М. Алексахина

CONTENTS No. 3 – 2018

RADIATION MEDICINE	5	Cerebrovascular Incidence and Death Rates in a Cohort of Workers Occupationally Exposed to Radiation <i>M.B. Moseeva, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva</i>
	12	Psychological Preconditions of the Staff Stability During Work at Facilities after Radiation Accidents <i>A.A. Kosenkov</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	19	Problems of Identifying Dose – Effect Dependence for Radiation Carcinogenesis <i>V.F. Demin, A.P. Biryukov, M.V. Zabelin, V.Yu. Soloviev</i>
NON-IONIZING RADIATION	28	From Electromagnetic Smog to Electromagnetic Chaos. To Evaluating the Hazards of Mobile Communication for Health of the Population <i>Yu.G. Grigoriev</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	34	Levels of Trace Elements in the Affected Area of Bone in the Diagnosis of Osteomyelitis and Osteogenic Sarcoma <i>V. Zaichick</i>
NUCLEAR MEDICINE	44	Evaluating the Effectiveness of Somatostatin Receptors Scintigraphy with ¹¹¹In-Octreotide in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors <i>A.A. Markovich, S.V. Shiryayev, M.O. Goncharov, A.S. Krylov, D.A. Komanovskaya, A.D. Ryzhkov</i>
REVIEW	52	Results of Randomized Studies on Hyperthermia in Oncology <i>O.K. Kurpeshev, J. van der Zee</i>
TRAINING OF RADIOLOGICAL SPECIALISTS	68	The Professional Retraining Program in Radiotherapy for Medical Physicists <i>A.P. Chernyaev, P.Yu. Borshchegovskaya, S.M. Varzar, M.V. Zheltonozhskaya, E.N. Lykova, S.U. Nisimov, V.V. Rozanov</i>
DISCUSSION	74	Problems of Population Radiation Safety Support in Case of Radiation Accidents <i>S.F. Goncharov, G.M. Avetisov</i>
REVIEW	83	Review of the Textbook «Radiation hygiene» (5th edition, revised and supplemented). Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich <i>M.I. Balonov, I.A. Zvonova</i>
JUBILEE	85	On the 95th Anniversary of N.A. Korenev
	86	On the 75th Anniversary of V. E. Zaichick
COMMEMORATION	88	Commemoration of R.M. Aleksakhin

М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева**ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ**

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл. E-mail: clinic@subi.su

М.Б. Мосеева – н.с.; Т.В. Азизова – к.м.н., руководитель Центра радиационной профессиональной патологии ЦМСЧ-71, член российской делегации в НКДАР ООН, член комитета 1 МКРЗ; Е.С. Григорьева – н.с.

Реферат

Цель: Оценка показателей заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в когорте работников предприятия атомной промышленности Уральского федерального округа, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению.

Материал и методы: Исследование проведено в когорте 22377 работников (25 % женщин) производственного объединения (ПО) «Маяк», впервые нанятых на предприятие в 1948–1982 гг. на основе медико-дозиметрической базы данных «Клинка» и «Дозиметрической системы для работников ПО «Маяк» – 2008». Статистическая обработка первичных данных проведена с использованием стандартного пакета Statistica 6.0. Были рассчитаны интенсивные (грубые) и стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100 тыс. работников.

Результаты: Число наблюдений и смертей от ЦВЗ, включенных в анализ, составило 8910 и 930 соответственно. Наибольшее число случаев ЦВЗ (84 % у мужчин и 87 % у женщин) выявлено у работников в возрасте 50–69 лет, а наибольшее число смертей от ЦВЗ (85 % у мужчин и 94 % у женщин) зарегистрировано у лиц в возрасте старше 60 лет.

Заключение: В результате проведенного исследования было показано, что заболеваемость и смертность от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» – предприятия атомной промышленности Уральского Федерального округа, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, зависела от пола, возраста и календарного периода. Не выявлено статистически значимых трендов снижения показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников за период 1948–2013 гг.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, профессиональное облучение, ПО «Маяк»

Поступила: 11.12.2017. Принята к публикации: 23.04.2018

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем в большинстве экономически развитых стран, что обусловлено длительной утратой трудоспособности и высоким уровнем смертности. ЦВЗ наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства [1]. Ежегодно от ЦВЗ в России умирает около 300 тыс. человек. ЦВЗ являются второй по частоте причиной смерти, уступая лишь смерти от ишемической болезни сердца [2]. Наряду с высокой смертностью нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной стойкой нетрудоспособности у взрослых, обуславливая до 80 % частичной и до 10 % полной нетрудоспособности [3].

Несмотря на развитие медицинских технологий и повышения качества оказания медицинской помощи, Россия до сих пор занимает лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности от ЦВЗ в мире. Средний возраст смерти от ЦВЗ в России составляет в среднем около 74 лет у мужчин и 81 лет у женщин по данным 2014 г. [2], а средний возраст развития инсульта составляет около 64 лет у мужчин и 69 лет у женщин по данным 2010 г. [4], что значительно ниже, чем в западных популяциях. Однако следует отметить, что в последние годы наблюдалось снижение коэффициента смертности (на 100 тыс. населения) от ЦВЗ с 324,1 в 2005 г. до 205,5 в 2014 г. [2]. В экономически развитых странах (Европа, США, Австралия и т.д.) также наблюдается снижение смертности от ЦВЗ до 40 случаев на 100 тыс. населения [5, 6], что некоторые авторы свя-

зывают с успехами в лечении больных с артериальной гипертензией и оптимизацией образа жизни (нормализация массы тела, увеличение физической нагрузки, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) [7], а другие – с особенностями и различиями диагностических критериев установления прижизненных и посмертных диагнозов и учета смертности от болезней системы кровообращения в разных странах [6, 8].

Снижение уровня смертности населения от болезней системы кровообращения, в т.ч. ЦВЗ, – одна из главных целей национального проекта «Здоровье» и Концепции демографической политики России. Для разработки научно-обоснованных программ, направленных на оценку эпидемиологической ситуации, повышение эффективности профилактики и лечения и, соответственно, снижение смертности от ЦВЗ в России, необходимы полные разносторонние достоверные статистические данные о структуре и показателях заболеваемости и смертности, их динамики, факторах риска не только для населения России в целом, но и для отдельных регионов с учетом их территориальных особенностей, а также специфических факторов риска (например, ионизирующее излучение), оказывающих значимое влияние на заболеваемость и смертность от ЦВЗ [9, 10].

Цель настоящего исследования – оценка показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ (I60–I69 коды МКБ-10 [11]) в когорте работников предприятия атомной промышленности Уральского федерального округа, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению. Следует отметить, что когорта работников ПО «Маяк» уже неоднократно являлась предметом изучения влияния радиационных и нера-

диационных факторов на заболеваемость и смертность от опухолевых и неопухолевых эффектов, в т.ч. ЦВЗ [9, 10]. Это стало возможным благодаря специальной программе медицинского диспансерного наблюдения за работниками предприятия, разработанной в пятидесятые годы прошлого столетия. Результаты диспансерного наблюдения явились основой для создания медико-дозиметрической базы данных «Клиника», подробное описание которой было опубликовано ранее [12].

Материал и методы

Исследование проведено в когорте 22377 работников (25 % женщин) ПО «Маяк», впервые нанятых на работу в 1948–1982 гг., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, образования, продолжительности работы и других характеристик. Идентификация работников изучаемой когорты осуществлялась на основании данных о профессиональном маршруте, содержащихся в Дозиметрической системе для работников ПО «Маяк» – 2008 (ДСРМ–2008) [13]. Средний возраст найма на один из основных заводов (\pm стандартное отклонение) составил $24,9 \pm 7,5$ лет. Доля работников, нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» до 1954 г., периода наиболее неблагоприятных производственных условий труда, составила 38 %. Оценки годовых доз внешнего гамма-излучения были доступны для 100 % работников. Работники радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк», в отличие от работников реакторного завода, помимо внешнего гамма-излучения подвергались профессиональному воздействию соединений плутония, при этом альфа-активность в биосубстратах была измерена только у 36 % работников.

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты первого диагноза ЦВЗ (для анализа заболеваемости); даты смерти; 31 декабря 2013 г. для тех работников, которые, как известно, были живы; даты выезда из Озерска; или даты «последней медицинской информации» в случае неизвестного жизненного статуса. Таким образом, период наблюдения за когортой был ограничен периодом проживания работников в Озерске (закрытое территориальное образование, расположенное вблизи ПО «Маяк» в Уральском федеральном округе).

На конец периода наблюдения жизненный статус был известен для 96 % членов когорты; при этом известно, что 62 % работников умерли и 38 % – живы. Причина смерти известна у 99 % умерших членов когорты. Аутопсия проведена у 32 % умерших членов когорты. Сведения о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения собраны на 95 % работников изучаемой когорты.

Идентификация случаев и причин смерти от ЦВЗ проведена на основе данных, содержащихся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» [12]. Была проведена ретроспективная экспертиза идентифицированных смертей на основании анализа первичных

клинических, лабораторных, функциональных и других медицинских данных, а также результатов аутопсии. Основными источниками информации служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации «Скорой медицинской помощи», протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти [12].

В результате проведенной экспертизы в изучаемой когорте работников за весь период наблюдения было подтверждено 12938 (92,3 %) из 15229 случаев ЦВЗ и 947 (78,0 %) из 1214 смертей, основной причиной которых были ЦВЗ. В последующий анализ показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ были включены только верифицированные диагнозы, при этом из анализа были исключены работники, перенесшие острую лучевую болезнь, а в анализе заболеваемости ЦВЗ учитывался только впервые установленный диагноз. Таким образом, число случаев и смертей, включенных в анализ, составило 8910 и 930 соответственно, в течение 454788 и 561385 человеко-лет наблюдения соответственно.

Статистическая обработка первичных данных проведена с использованием стандартного пакета Statistica 6.0. Были рассчитаны интенсивные (грубые) показатели (ИП) и стандартизованные показатели (СП) заболеваемости и смертности на 100 тыс. работников и 95 % доверительные интервалы (ДИ) в соответствии с методами медицинской статистики [14]. Стандартизация проводилась косвенным методом с использованием внутреннего стандарта (изучаемая когорта в целом). Различия считали статистически значимыми, если доверительные интервалы не перекрывались [15]. Для оценки динамики трендов заболеваемости и смертности использовали специальное программное обеспечение Joinpro 4.0.4. Динамический ряд выравнивали с помощью уравнения кусочной лог-линейной регрессии.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями

Соотношение случаев ЦВЗ у мужчин и женщин составило 2 : 1. Наибольшее число случаев ЦВЗ (84 % у мужчин и 87 % у женщин) выявлено у работников в возрасте 50–69 лет (табл. 1). Из табл. 2 видно, что интенсивные показатели (ИП) возрастали с увеличением достигнутого возраста независимо от пола работника. Известно, что возраст – основной фактор риска атеросклероза любой локализации, в т.ч. церебральных сосудов [16, 17]. ИП у женщин был выше по сравнению с мужчинами, однако после стандартизации показатель у мужчин был статистически значимо выше по сравнению с женщинами (табл. 2).

Более 80 % случаев ЦВЗ как у мужчин, так и у женщин было диагностировано после 1980 г. (табл. 2), при этом наблюдалось увеличение ИП заболеваемости ЦВЗ с увеличением календарного периода (рис. 1, табл. 2),

Таблица 1

Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» (на 100 тыс. работников)

Показатель	Достигнутый возраст, лет	Мужчины		Женщины	
		Число случаев	Показатель заболеваемости ЦВЗ (95 % ДИ)	Число случаев	Показатель заболеваемости ЦВЗ (95 % ДИ)
ИП	< 40	38	21,3 (14,5–28,0)	11	20,7 (8,5–32,9)
	40–49	660	787,1 ^b (727,1–847,2)	138	395,5 ^{ab} (329,5–461,5)
	50–59	2880	5304,8 ^b (5111,1–5498,5)	1403	5247,5 ^b (4972,9–5522,1)
	60–69	2089	16252,3 ^b (15555,3–16949,2)	1197	14866,9 ^b (14024,7–15709,2)
	>70	240	22055,0 ^b (19264,6–24845,3)	254	22618,4 ^b (19836,8–25400,0)
	Всего	5907	1785,7 (1740,2–1831,3)	3003	2421,8 ^a (2335,2–2508,5)
СП	Всего	5907	2018,1 (1969,7–2066,5)	3003	1852,8 ^a (1777,0–1928,5)

Примечание: ^a – отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; ^b – отмечены статистически значимые различия при сравнении с предыдущей возрастной группой

Таблица 2

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» (на 100 тыс. работников)

Календарный период установления диагноза заболевания, гг.	Мужчины			Женщины		
	Число случаев	ИП (95 % ДИ)	СП (95 % ДИ)	Число случаев	ИП (95 % ДИ)	СП (95 % ДИ)
1946–1950	0	–	–	2	73,8 (0,0–176,2)	2804,4 (2173,7–3435,1)
1951–1955	40	200,0 (138,0–262,0)	1839,1 (1651,1–2027,0)	3	28,7 ^a (0,0–61,2)	756,0 ^a (589,3–922,8)
1956–1960	140	537,6 ^b (448,5–626,6)	4307,0 ^b (4054,9–4559,1)	19	167,2 ^{ab} (92,0–242,4)	2455,7 ^{ab} (2167,6–2743,9)
1961–1965	101	302,4 ^b (243,4–361,3)	1980,2 ^b (1829,3–2131,2)	23	189,7 (112,1–267,2)	1051,0 ^{ab} (868,5–1233,4)
1966–1970	140	420,9 (351,2–490,6)	1453,4 ^b (1323,8–1582,9)	48	375,3 ^b (269,2–481,5)	1009,8 ^a (835,7–1184,0)
1971–1975	290	856,7 ^b (758,1–955,3)	1931,5 ^b (1783,4–2079,5)	96	722,2 ^b (577,7–866,6)	1032,9 ^a (860,1–1205,6)
1976–1980	394	1061,7 ^b (956,9–1166,5)	1555,8 ^b (1428,9–1682,8)	180	1219,7 ^b (1041,5–1397,9)	985,5 ^a (825,4–1145,7)
1981–1985	609	1654,1 ^b (1522,7–1785,5)	1907,5 ^b (1766,4–2048,5)	482	3353,8 ^{ab} (3054,4–3653,2)	1961,4 ^b (1732,5–2190,4)
1986–1990	805	2526,4 ^b (2351,8–2700,9)	1996,3 (1841,1–2151,4)	550	4798,6 ^{ab} (4397,6–5199,6)	1972,4 (1715,3–2229,6)
1991–1995	816	3126,1 ^b (2911,6–3340,6)	1835,7 (1671,3–2000,0)	502	5969,1 ^b (5446,9–6491,2)	1922,4 (1626,0–2218,7)
1996–2000	905	4541,7 ^b (4245,8–4837,6)	2303,9 ^b (2093,2–2514,7)	438	7612,6 ^{ab} (6899,7–8325,6)	2123,1 (1746,6–2499,6)
2001–2005	693	4794,7 (4437,8–5151,7)	1996,7 (1766,3–2227,1)	288	7859,7 ^a (6952,0–8767,5)	1973,6 (1518,7–2428,4)
2006–2013	974	7345,1 ^b (6883,8–7806,4)	2367,5 (2105,6–2629,4)	372	13063,0 ^{ab} (11735,5–14390,5)	2963,6 (2331,3–3595,9)

Примечания: ^a – отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; ^b – отмечены статистически значимые различия при сравнении с предыдущей группой календарного периода

что было обусловлено увеличением достигнутого возраста работников. Значение ИП у женщин в каждое пятилетие календарного периода после 1980 г. было статистически значимо выше по сравнению с соответствующим показателем у мужчин (табл. 2).

После стандартизации динамика показателей изменилась (рис. 2, табл. 2). Следует отметить «пик» стандартизованных показателей (СП) заболеваемости ЦВЗ в период 1951–1960 гг., вероятно, связанный

с установлением диагнозов во время периодических медицинских осмотров при тщательном медицинском наблюдении и с регистрацией, по сути, накопленной заболеваемости (распространенности) в этот период. Значения показателей у женщин в пятилетия за 1951–1980 гг. были статистически значимо ниже по сравнению с мужчинами, что согласуется с данными литературы [16]. Наилучшим образом динамика заболеваемости описывалась кусочным линейным трендом

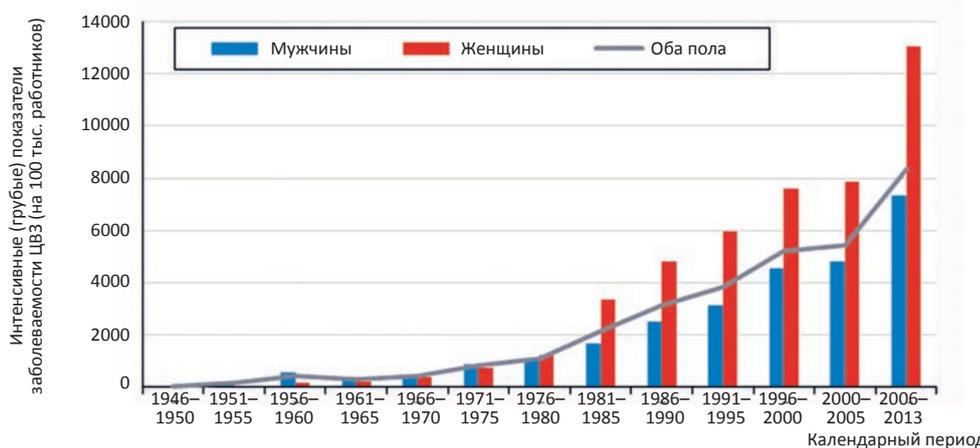


Рис. 1. Динамика интенсивных показателей заболеваемости ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк»

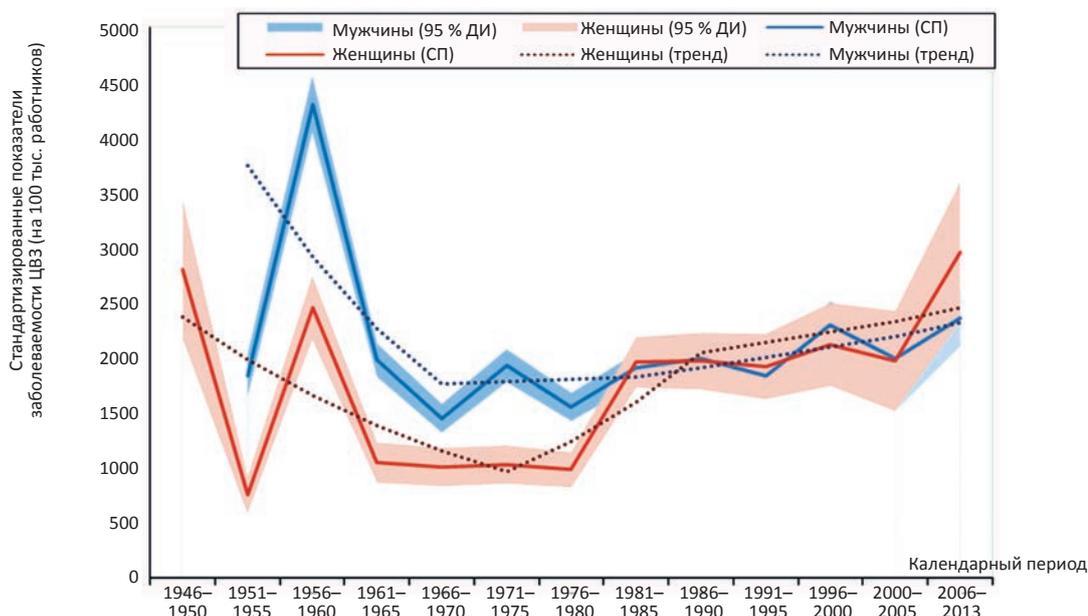


Рис. 2. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк»

с двумя точками перегиба в интервалы 1971–1975 гг., 1986–1990 гг. для женщин и 1966–1970 гг., 1981–1985 гг. для мужчин. Однако ни в одном из временных промежутков тренды не были статистически значимыми ни для мужчин, ни для женщин.

Смертность от цереброваскулярных заболеваний

В изучаемой когорте работников верифицировано 930 смертей от ЦВЗ. Структура смертности от ЦВЗ в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению, зависела от пола, достигнутого возраста, календарного периода смерти и частоты аутопсии [18]. Соотношение случаев смерти от ЦВЗ у мужчин и женщин составило 1,5 : 1.

Наибольшее число смертей от ЦВЗ (85 % у мужчин и 94 % у женщин) зарегистрировано у лиц в возрасте старше 60 лет (табл. 3). Из табл. 3 видно, что ИП возрастали с увеличением достигнутого возраста независимо от пола работника. ИП смертности от ЦВЗ у женщин были выше по сравнению с мужчинами, однако после

Таблица 3

Интенсивные и стандартизованные показатели смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» (на 100 тыс. работников)

Показатель	Достигнутый возраст, лет	Мужчины		Женщины	
		Число случаев	Показатель смертности от ЦВЗ (95 % ДИ)	Число случаев	Показатель смертности от ЦВЗ (95 % ДИ)
ИП	< 40	2	1,1 (0,0–2,6)	0	–
	40–49	10	11,5 ^b (4,4–18,6)	1	2,9 (0,0–8,5)
	50–59	70	100,9 ^b (77,3–124,5)	20	62,0 ^b (34,8–89,1)
	60–69	173	421,7 ^b (358,8–484,5)	52	206,9 ^{ab} (150,7–263,1)
	>70	308	1623,5 ^b (1442,2–1804,8)	294	1520,5 ^b (1346,7–1694,3)
	Всего	563	141,9 (130,1–153,6)	367	223,1 ^a (200,3–245,9)
СП	Всего	563	183,4 (170,1–196,8)	367	144,2 ^a (125,9–162,6)

Примечания: ^a – отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; ^b – отмечены статистически значимые различия при сравнении с предыдущей группой календарного периода

Таблица 4

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» (на 100 тыс. работников)

Календарный период установления смерти, гг.	Мужчины			Женщины		
	Число смертей	ИП (95 % ДИ)	СП (95 % ДИ)	Число смертей	ИП (95 % ДИ)	СП (95 % ДИ)
1946–1950	0	–	–	0	–	–
1951–1955	1	4,9 (0,0–14,5)	188,1 (128,5–247,6)	0	–	–
1956–1960	2	7,5 (0,0–17,9)	210,6 (155,6–265,6)	0	–	–
1961–1965	2	5,8 (0,0–13,8)	110,8 ^b (75,7–146,0)	0	–	–
1966–1970	4	11,6 (0,2–23,0)	123,5 (86,4–160,6)	1	7,9 (0,0–23,3)	93,9 (40,6–147,2)
1971–1975	4	11,2 (0,2–22,2)	69,7 (42,4–97,1)	3	22,2 (0,0–47,4)	127,7 (67,4–188,1)
1976–1980	16	39,7 (20,3–59,2)	148,1 ^b (110,5–185,6)	3	19,4 (0,0–41,4)	58,5 ^a (20,4–96,6)
1981–1985	42	100,9 ^b (70,4–131,4)	244,4 ^b (196,9–291,9)	20	120,9 ^b (67,9–173,8)	201,7 ^b (133,3–270,1)
1986–1990	46	118,8 (84,5–153,2)	173,6 (132,1–215,1)	11	69,5 (28,4–110,6)	63,9 ^{ab} (24,5–103,3)
1991–1995	88	252,4 ^b (199,7–305,1)	256,7 (203,5–309,8)	36	243,5 ^b (164,0–323,0)	133,0 ^a (74,2–191,8)
1996–2000	97	321,0 (257,1–384,9)	199,7 (149,3–250,1)	56	416,3 (307,3–525,3)	126,7 (66,6–186,9)
2001–2005	106	415,2 (336,2–494,2)	182,4 (130,0–234,7)	88	744,5 ^{ab} (588,9–900,0)	152,9 (82,4–223,4)
2006–2013	155	532,3 (448,5–616,1)	156,4 (111,0–201,8)	149	1044,7 ^a (876,9–1212,4)	167,1 (100,0–234,2)

Примечания: ^a – отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; ^b – отмечены статистически значимые различия при сравнении с предыдущей группой календарного периода

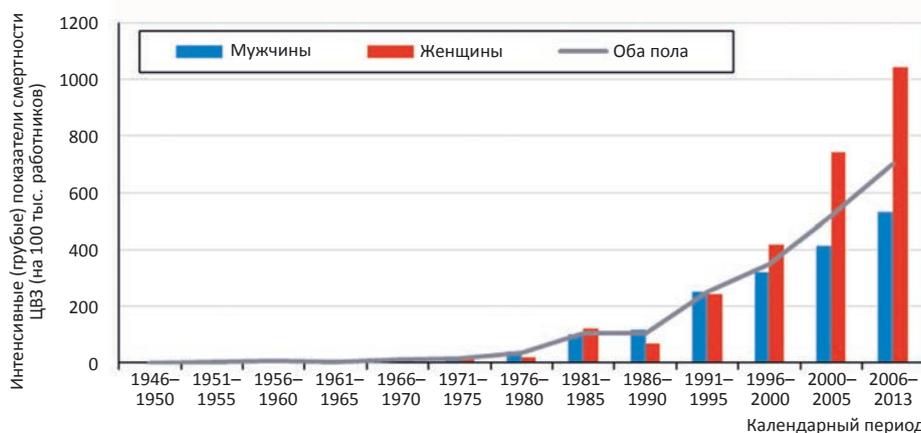


Рис. 3. Динамика интенсивных показателей смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк»

стандартизации, СП у мужчин стали статистически значимо выше по сравнению с женщинами (табл. 3).

Аналогично заболеваемости ЦВЗ, более 80 % смертей от ЦВЗ как у мужчин, так и у женщин было зарегистрировано после 1980 г. (табл. 4), при этом наблюдалось увеличение ИП заболеваемости ЦВЗ с увеличением календарного периода (табл. 4, рис. 3), что было обусловлено увеличением достигнутого возраста работников изучаемой когорты, и ИП у женщин в каждое пятилетие календарного периода после 2001 г. был выше по сравнению с соответствующим показателем у мужчин.

После стандартизации динамика показателей смертности изменилась (табл. 4, рис. 4). Следует отметить несколько «пиков» СП смертности от ЦВЗ, а имен-

но в периоды 1951–1960 гг., 1981–1985 гг. и 1991–1995 гг. у мужчин и в периоды 1971–1975 гг., 1981–1985 гг. и 1991–1995 гг. у женщин, что, по-видимому, в отдельные периоды могло быть связано с напряженной социально-экономической обстановкой в стране, но данный вопрос требует более тщательного анализа. Наилучшим образом динамика смертности описывалась кусочным линейным трендом с одной точкой перегиба в периоды 1981–1985 гг. для женщин и 1961–1965 гг. для мужчин. Однако ни в одном из временных промежутков тренды не были статистически значимыми ни для мужчин, ни для женщин.

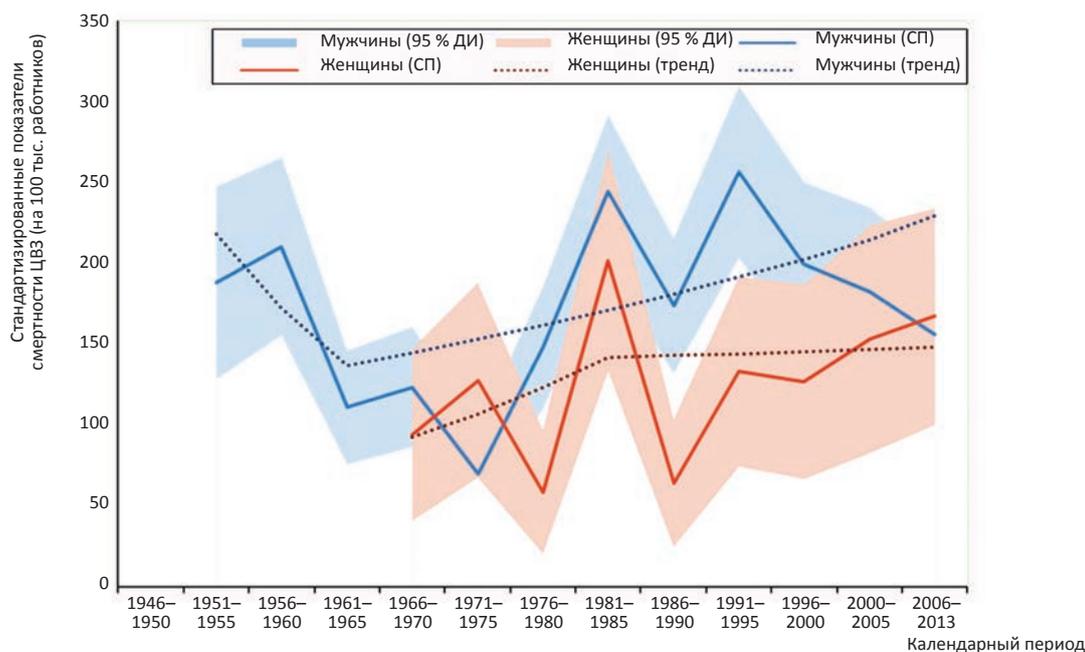


Рис. 4. Динамика стандартизованных показателей смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников ПО «Маяк»

Заключение

1. В результате проведенного исследования было показано, что заболеваемость и смертность от ЦВЗ в когорте работников ПО «Маяк» – предприятия атомной промышленности Уральского федерального округа, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, зависела от пола, возраста и календарного периода.

2. Не выявлено статистически значимых трендов снижения показателей заболеваемости и смертности от ЦВЗ в изучаемой когорте работников за период 1948–2013 гг.

3. На следующем этапе исследования планируется продолжить исследование показателей и рисков заболеваемости и смертности от ЦВЗ в зависимости от других нерадиационных и радиационных факторов.

4. Поскольку ЦВЗ являются одной из основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения России, результаты исследования уникальной когорты внесут вклад в изучение эпидемиологии ЦВЗ, и наряду с результатами других крупных исследований могут явиться основой для разработки профилактических программ, направленных на снижение заболеваемости и смертности от ЦВЗ, в т.ч. и среди контингентов, работающих в контакте с источниками ионизирующего излучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Денисова Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011. № 3. С. 1–5.
- Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. – М.: Росстат, 2015. 263 с.
- Alberts M.J. Ischemic stroke // *Cerebrovascular Diseases*. 2002. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 12–16.
- Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результа-

там территориально-популяционного регистра (2009–2010) // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 5. С. 4–10.

- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office. 2016. 461 p.
- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. с соавт. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме // Российский кардиол. журнал. 2005. № 2. С. 5–17.
- Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. № 3. P. 56–59.
- Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демографическое обозрение. 2016. Т. 3. № 1. С. 6–34.
- Азизова Т.В., Банникова М.В., Мосеева М.Б. и соавт. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Неврологический журнал. 2016. № 4. С. 226–231.
- Азизова Т.В., Банникова М.В., Мосеева М.Б. и соавт. Заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 12. С. 128–132.
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). URL: <http://www.mkb-10.com> (дата обращения: 07.03.2017).
- Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и соавт. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2009. Т. 54. № 5. С. 26–35.
- 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 Physics*. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
- Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Пособие для врачей. – М.: Атомиздат. 1975. 245 с.
- Ahlbom A., Norell S. Introduction to Modern Epidemiology. – Stockholm, Sweden: Epidemiology Resources Inc., 1990. 109 p.

16. Липовецкий Б.М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. Факторы риска, предвестники, профилактика. – СПб.: Специальная литература. 1997. 191 с.
17. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». 2003. № 8. С. 4–8.
18. Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. и соавт. Структура смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению, в динамике за весь период наблюдения // Уральский мед. журнал. 2017. Т. 5. № 149. С. 114–120.
- Для цитирования:** М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева. Показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 3. С. 5–11.
DOI: 10.12737/article_5b167cf9700c61.74690336

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 3. P. 5–11

Radiation Medicine

DOI: 10.12737/article_5b167cf9700c61.74690336

Cerebrovascular Incidence and Death Rates in a Cohort of Workers Occupationally Exposed to Radiation

M.B. Moseeva, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva

Southern Urals Biophysics Institute. Ozersk, Chelyabinsk Region. Russia. E-mail: clinic@subi.su

M.B. Moseeva – Research Fellow; T.V. Azizova – PhD Med., Head of the Center for Radiation Occupational Diseases Central Medical Unit-71, Member of the Russian delegation of UNSCEAR, Member of Committee 1 of ICRP; E.S. Grigoryeva – Research Fellow

Abstract

Purpose: Cerebrovascular disease (CVD) incidence and mortality rates were estimated in the cohort of nuclear workers occupationally exposed to radiation over a long period at the Mayak PA.

Material and methods: Study cohort included 22377 workers (25 % females) of the Mayak Production Association employed during 1948–1982 and was based on “Clinic” medical dosimetry database and “Dosimetry system for Mayak workers 2008”. Statistica 6.0 software was used for statistical treatment and data analysis. Intensive (crude) and standardised incidence and mortality rates were calculated per 100 000 workers.

Results: Number of cases and deaths from CVD were 8910 and 930 respectively. The greatest number of CVD cases (84 % of males and 87 % of females) was among workers of 50–69 years old, and the greatest number of CVD deaths (85 % of males and 94 % of females) was among workers of 60 years old and older.

Conclusion: The present study showed that CVD incidence and mortality in the studied cohort of the Mayak nuclear workers occupationally exposed to radiation depended on the gender, age and calendar period. Statistically significant decreasing trends in CVD incidence and mortality over 1948–2013 period were not revealed.

Key words: cerebrovascular diseases, occupational exposure, Mayak PA

REFERENCES

- Denisova EV. Actual problems of the cerebral vascular diseases in the world (literature review). Bulletin of the Public Health and Health Protection of the Russian Far East. 2011;(3):1-5. Russian.
 - Demographic Yearbook of Russian. 2015: Stat. Coll. Rosstat. Moscow: Rosstat, 2015. 263 p. Russian.
 - Alberts MJ. Ischemic stroke. Cerebrovascular Diseases. 2002;13 Suppl 1:12-6.
 - Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyryova MD, Kovalenko VV. Stroke epidemiology in Russia based on the territory population register (2009–2010). Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;(5):4-10. Russian.
 - National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2016. 461 p.
 - Kharchenko VI, Kakorina EP, Koryakin MV, et al. Circulatory disease mortality in Russia and economically developed countries. Necessity to strengthening of cardiological service and modernisation of the medical statistics in the Russian Federation. Analytical review of the Goscomstat official data, Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation, WHO and expert estimates of the problem. Russian Cardiol Journal. 2005;(2):5-7. Russian.
 - Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. Lancet Neurol. 2009;8(3):56-9.
 - Vishnevskiy A, Andreev E, Timonin S. Circulatory disease mortality and life span in Russia. Demographical Review. 2016;3(1):6-34. Russian.
 - Azizova TV, Bannikova MV, Moseeva MB, et al. Cerebrovascular diseases mortality in a cohort of workers occupationally exposed to radiation. Neurol Journal. 2016;21(4):226-31.
 - Azizova TV, Bannikova MV, Moseeva MB, et al. Cerebrovascular disease morbidity in a cohort of workers occupationally exposed to radiation. Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;(12):128-32. Russian.
 - International classification of diseases of the 10th review (ICD-10). URL: <http://www.mkb-10.com> (access date: 07.03.2017).
 - Azizova TV, Teplyakov II, Grigoryeva ES, et al. «Clinic» medical dosimetry database for the Mayak workers and their families. Med Radiol and Radiation Safety. 2009;54(5):26-35. Russian.
 - Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine. Health Physics. 2013;104(4):366-78.
 - Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary Statistics. Manual for Physicians. – Moscow. Atomizdat. 1975. 245 p.
 - Ahlbom A, Norell S. Introduction to Modern Epidemiology. – Stockholm, Sweden: Epidemiology Resources Inc, 1990. 109 p.
 - Lipovetskiy BM. Infarction, Stroke, Sudden Death. Risk Factors, Prodrome, Preventive Measures. Saint Petersburg: Special literature. 1997. 191 p. Russian.
 - Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke epidemiology in Russia. Journal of Neurology and Psychiatry. («Stroke» appendix). 2003;(8):4-8. Russian.
 - Moseeva MB, Azizova TV, Grigoryeva ES, et al. Cerebrovascular disease mortality structure in a cohort of workers occupationally exposed to radiation over the follow-up period in dynamics. Ural Med Journal. 2017;5(149):114-20. Russian.
- For citation:** Moseeva MB, Azizova TV, Grigoryeva ES. Cerebrovascular Incidence and Death Rates in a Cohort of Workers Occupationally Exposed to Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):5-11. Russian.
DOI: 10.12737/article_5b167cf9700c61.74690336

А.А. Косенков**ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СТАБИЛЬНОСТИ КАДРОВОГО СОСТАВА ПРИ РАБОТЕ НА ОБЪЕКТАХ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ**

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

А.А. Косенков – с.н.с., к.м.н.

Реферат

Цель: Выявление психологических предпосылок стабильности кадрового состава при работе на объектах после радиационных аварий.

Материал и методы: В настоящей работе анализируются результаты, полученные в ходе психологических обследований персонала Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в период ликвидации последствий аварии (июль 1986 – апрель 1987 г.) и контрольной группы, состоявшей из специалистов Смоленской АЭС (102 чел.). Психологическое обследование персонала АЭС проводилось с использованием методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) и 16-факторного личностного опросника Р. Кеттела (16-ФЛО). Была собрана дополнительная информация, касающаяся времени увольнения ранее обследованных сотрудников ЧАЭС:

– сотрудники, которые остались работать на Чернобыльской АЭС после аварии вплоть до 1995 г. (группа 1) – 74 чел.;
– сотрудники, которые уволились по собственному желанию в течение полутора лет после аварии (группа 2) – 29 чел.

Результаты: Результаты психологического обследования выявили существенные различия обобщенных психологических портретов группы 1, группы 2 и контрольной группы.

Сотрудники группы 2 в значительно большей степени отличались по психологическим показателям от контрольной группы, чем сотрудники группы 1. По данным ММИЛ, достоверные различия были обнаружены по оценочной шкале L и семи клиническим шкалам. При этом по всем этим шкалам в группе 2 значения были достоверно выше, чем в контрольной группе. В группе 2 отмечены достоверно более низкие значения по фактору Q1 (радикализм) и вторичному фактору F4 (независимость) 16-ФЛО. Кроме того, в этой группе отмечена большая доля сотрудников с аномально выраженными личностными особенностями по показателям ММИЛ (значения по клиническим шкалам превышали 70 T-баллов), которая равнялась 41,4 %.

По данным ММИЛ, в группе 2 распространенность аномально выраженных личностных особенностей была более чем в три раза выше, чем в группе 1. Кроме того, у сотрудников группы 2 были выявлены достоверно более низкие значения по двум факторам 16-ФЛО. Сравнение результатов обследования группы 1 и контрольной группы выявило схожесть их обобщенных психологических портретов. При этом в группе 1 были обнаружены достоверно более высокие значения ($p < 0,05$) по двум шкалам ММИЛ в сравнении с контрольной группой, однако они лишь незначительно превышали общепопуляционные стандарты (50 T-баллов).

Заключение: Группа сотрудников, уволившись вскоре после аварии, характеризовалась достоверно выраженным своеобразием по показателям психодиагностических методик, в сравнении как с контрольной группой, так и с теми, кто остался работать на станции в течение длительного времени. Указанные различия подтверждают наше предположение о существовании психологических особенностей, которые можно рассматривать как предпосылки принятия работниками решения об увольнении или продолжении работы на предприятии в изменившихся условиях. Это свидетельствует о важности учета психологических особенностей работников и необходимости проведения психологической поддержки персонала, работающего в условиях воздействия вредных и опасных факторов после крупных радиационных аварий.

Ключевые слова: текучесть кадров, персонал атомных электростанций, радиационные аварии, психодиагностические обследования

Поступила: 22.06.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Изучение факторов, влияющих на стабильность кадрового состава на производстве, является важной задачей руководителей, кадровых работников, психологов не только с теоретической, но и с практической точек зрения. При этом под стабильностью кадрового состава понимается «...динамически устойчивое состояние коллектива, взятого как система, которое позволяет коллективу эффективно функционировать и развиваться в условиях постоянных внешних и внутренних воздействий, и связанных с ними изменений, при сохранении всех своих основных структур» [1, с. 30]. Это связано с тем, что массовые увольнения работников с предприятий влекут за собой широкий круг организационных, экономических и гуманитарных проблем, сложность решения которых зависит от масштабов и скорости этого процесса. При этом экономические потери от текучести кадров тем выше, чем сложнее производственный процесс, т.к. в этом

случае возрастают временные и финансовые затраты для подготовки новых сотрудников [2]. Одной из наиболее острых проблем является прогнозирование возможного увольнения работников с предприятий с потенциально опасными технологиями после крупных аварий, особенно при невозможности немедленного прерывания технологического цикла. Крупные радиационные аварии могут нести угрозу жизни и здоровью персонала, приводить к психологическим травмам, ухудшению условий труда, а также к резким и глубоким переменам в привычном образе жизни, что является существенным фактором принятия решения персонала о продолжении работы в создавшихся условиях. Перечисленные, а также многие другие неблагоприятные последствия техногенных аварий, неизбежно ставят человека перед выбором: продолжать трудиться на предприятии или сменить место работы. Такая ситуация сложилась на Чернобыльской атомной электростанции (Чернобыльская АЭС, ЧАЭС) после

радиационной аварии 26 апреля 1986 г. на четвертом энергоблоке, последствия которой вызвали тревогу не только у жителей окрестностей, но и в соседних европейских странах.

Безусловно, персонал станции, активно участвовавший в работе по ликвидации последствий катастрофы, относился к числу лиц, подвергшихся наибольшему воздействию стрессоров послеаварийного периода. Профессиональная деятельность персонала Чернобыльской АЭС продолжалась в условиях стрессорного воздействия радиационного загрязнения окружающей среды, что усугублялось отсутствием достоверной информации о его воздействии на организм, неопределенностью медицинских и медико-психологических прогнозов, а также невозможностью немедленного прерывания технологического цикла на уцелевших первом, втором и третьем энергоблоках.

Чернобыльская атомная станция была градообразующим предприятием для города Припяти, где проживало большинство ее работников. В первые дни после аварии все жители этого города были эвакуированы в безопасные районы, а затем получили новые квартиры в других городах вдали от зоны отчуждения. Персонал был переведен на вахтовый метод работы, который предусматривал работу в течение 15 сут с увеличенной продолжительностью ежедневных рабочих смен и отдых в промежутках между ними в специальных поселках, а затем перерыв на 15 сут, во время которого сотрудники уезжали по месту проживания.

Таким образом, к основным стрессорам послеаварийного периода относились:

- неопределенность информации о радиационных нагрузках, полученных сотрудниками ЧАЭС во время аварии и на первом этапе ликвидации её последствий, и связанная с этим неопределенность медицинских прогнозов;
- воспринимаемая ими угроза как своей жизни и здоровью, так и членов их семей, связанная с предполагаемым высоким уровнем радиации;
- утрата жилья и личного имущества;
- эвакуация и связанная с ней ломка жизненных стереотипов;
- неопределенность профессиональных перспектив;
- режим труда и отдыха, связанный с 12-часовой рабочей сменой (с учетом времени на дорогу 15 часов).

Постановка цели и анализ результатов настоящего исследования основаны на концепции психической адаптации Ф.Б. Березина [3, 4], которая явилась важным этапом в научном осмыслении приспособительных механизмов человека к меняющимся условиям окружающей среды. Автор определил психическую адаптацию как «процесс установления оптимального соответствия личности и окружающей среды в ходе осуществления свойственной человеку деятельности, который позволяет индивидууму удовлетворять актуальные потребности и реализовывать связанные с ними значимые цели (при сохранении психического и физиологического здоровья), обеспечивая в то же время соответствие психической деятельности человека, его поведения требованиям среды» [4, с. 5].

Следовательно, адаптивные механизмы носят системный интегративный характер, обеспечивая не только достижение внешних целей, но и поддержание психической и физиологической целостности человека. При этом, чем значительнее изменения происходят в окружающей среде, тем большие требования предъявляются к адаптивным резервам организма человека и тем ярче они проявляются. Далее, одни и те же внешние факторы могут вызывать и активировать различные механизмы интрапсихической адаптации людей в зависимости от их индивидуально-личностных особенностей и предшествующего опыта.

Рабочей гипотезой проведенного исследования являлось предположение о наличии связи индивидуально-личностных особенностей сотрудников ЧАЭС с социальным выбором в послеаварийной ситуации. Используемые в работе психодиагностические методики позволили судить о выраженности и относительном преобладании указанных особенностей на момент обследования и получить информацию о психологических характеристиках обследованных групп сотрудников АЭС.

Цель данной работы – выявление психологических предпосылок стабильности кадрового состава при работе на радиационно-опасных объектах после радиационных аварий.

Материал и методы

Проведен анализ результатов, полученных с использованием психологических методик в ходе обследований персонала ЧАЭС в период ликвидации последствий аварии (июль 1986 – апрель 1987 г.). В число обследованных вошли представители кадрового состава, принимавшие участие в восстановлении и эксплуатации первого, второго и третьего энергоблоков: начальники смен станции, начальники смен цехов и персонал блочных щитов управления (начальники смен блоков, старшие/ведущие инженеры управления реактором, блоком и турбиной), старшие дежурные инженеры вычислительной техники, старшие инженеры-механики, дежурные электромонтеры и электрослесари, операторы реакторных и химических цехов, машинисты паровых турбин, машинисты-обходчики турбинных отделений и др.

Обследования проводились непосредственно на рабочих местах в условиях сочетанного воздействия факторов среды и деятельности, а также в вахтовых поселках, где сотрудники отдыхали в промежутках между рабочими сменами.

Для достижения цели настоящего исследования в 1995 г. была собрана дополнительная информация, касающаяся времени увольнения ранее обследованных сотрудников ЧАЭС. Полученные данные позволили выделить из числа персонала ЧАЭС две группы:

- сотрудники, которые работали до аварии и остались работать на ЧАЭС вплоть до 1995 г. (группа 1) – 74 чел.;
- сотрудники, которые уволились со станции в течение полугода лет после аварии (группа 2) – 29 чел.

Таблица 1

Число наблюдений в исследуемых группах

Методики обследования	Контр. группа n = 102	Группа 1 n = 74	Группа 2 n = 29
ММИЛ	102	74	29
16-ФЛО	101	30	20

Средний возраст сотрудников составил: в группе 1 – 33,8 года, в группе 2 – 34,5 года (статистически значимого различия по возрасту не выявлено).

В качестве контрольной группы рассматривался персонал Смоленской АЭС (102 человека), работавший в нормальных условиях производственной среды. Возрастной и должностной составы контрольной группы практически не отличались от аналогичных характеристик групп 1 и 2.

Психологическое обследование персонала АЭС проводилось с использованием: 1) методики много-стороннего исследования личности (ММИЛ) [5, 6] и 2) 16-факторного личностного опросника Р. Кеттелла (16-ФЛО) [6, 7]. Число проведенных обследований с помощью этих методик по группам представлено в табл. 1.

Статистическая значимость различий между усредненными показателями методик в изучаемых группах сотрудников АЭС проверялась с помощью U-критерия Манна-Уитни (пакет программ STATISTICA 8.0).

Результаты

Психологические особенности сотрудников, оставшихся работать на Чернобыльской АЭС (группа 1), в сравнении с контрольной группой

При сравнении психологических характеристик сотрудников группы 1 и контрольной группы были выявлены некоторые различия в отдельных показателях (рис. 1, табл. 2, 3). Одно из достоверных различий было получено по шкале L ММИЛ, что свидетельствовало о наличии в рассматриваемой группе сотрудников ЧАЭС психологических особенностей, проявляющих-

ся как в стремлении предстать в наиболее благоприятном свете, так и в тенденции следовать высоким стандартам поведения и конвенциональным нормам.

Уровни ипохондрических и тревожно-депрессивных тенденций (шкалы 1 и 2 ММИЛ) в рассматриваемой группе лишь незначительно превышали общепопуляционный стандарт (50 Т-баллов), однако были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Сотрудники, оставшиеся работать на ЧАЭС, по отдельным показателям 16-ФЛО достоверно отличались от контрольной группы большей выраженностью черт в структуре личности, связанных с фактором G (сверх-я), и более низкими значениями по фактору Q2 (самодостаточность) и вторичному фактору F4 (независимость). Исходя из этих данных, можно сказать, что представителям группы 1 были в большей степени свойственны такие психологические особенности, как ответственность, точность и аккуратность, добросовестность, хороший самоконтроль и стойкость моральных принципов. Вместе с тем, они были менее инициативны и могли испытывать затруднения в выборе собственной линии поведения, в большей степе-

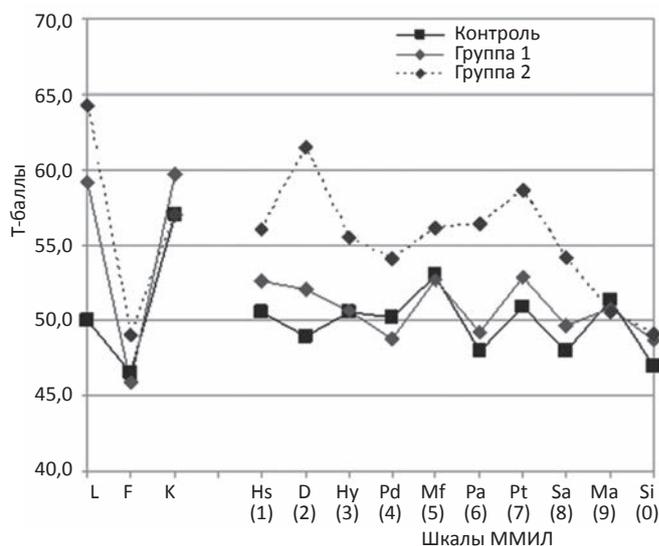


Рис. 1. Усредненные профили психологических особенностей исследуемых групп сотрудников АЭС (ММИЛ)

Таблица 2

Результаты психологического обследования сотрудников исследуемых групп (ММИЛ, Т-баллы)

Шкалы ММИЛ	Контр. группа, n = 102 M ± m	Сотрудники ЧАЭС		Значения критерия (U) и уровень достоверности различий (p)					
		Группа 1, n = 74 M ± m	Группа 2, n = 29 M ± m	Контр. – Гр. 1		Контр. – Гр. 2		Гр. 1 – Гр. 2	
				U	p	U	p	U	p
L	50,03 ± 0,77	59,19 ± 1,60	64,28 ± 2,19	2254,5	< 0,01	475,0	< 0,01	807,5	
F	46,51 ± 0,90	45,89 ± 1,18	49,06 ± 2,78	3473,0		1418,0		973,0	
K	57,05 ± 0,89	59,68 ± 1,25	57,06 ± 2,51	3184,0		1409,5		980,0	
1	50,55 ± 0,84	52,66 ± 0,82	56,06 ± 2,19	3098,0	< 0,05	1065,5	< 0,05	919,5	
2	48,99 ± 0,91	52,13 ± 1,07	61,46 ± 2,78	2951,5	< 0,05	734,0	< 0,01	687,5	< 0,01
3	50,53 ± 0,84	50,7 ± 0,95	55,52 ± 1,86	3734,5		1052,0	< 0,05	764,0	< 0,05
4	50,22 ± 0,83	48,73 ± 1,06	54,07 ± 1,68	3300,5		1084,5	< 0,05	683,5	< 0,01
5	52,96 ± 0,92	52,73 ± 0,95	56,12 ± 1,66	3635,0		1213,0		828,0	
6	47,93 ± 1,01	49,18 ± 0,91	56,35 ± 2,40	3453,5		903,5	< 0,01	677,5	< 0,01
7	50,9 ± 0,90	52,87 ± 0,93	58,63 ± 1,77	3258,5		828,5	< 0,01	712,5	< 0,01
8	47,94 ± 0,98	49,69 ± 0,95	54,14 ± 1,95	3235,0		998,0	< 0,01	857,5	
9	51,36 ± 0,96	50,85 ± 1,04	50,6 ± 1,93	3750,0		1444,5		1039,5	
0	46,99 ± 1,11	48,7 ± 1,14	49,11 ± 2,32	3171,5		1351,5		1048,5	

Таблица 3

Результаты психологического обследования сотрудников исследуемых групп (16-ФЛО, стены)

Факторы 16-ФЛО	Контр. группа, n = 101	Сотрудники ЧАЭС		Значения критерия (U) и уровень достоверности различий (p)					
		Группа 1, n = 30	Группа 2, n = 20	Контр. – Gr. 1		Контр. – Gr. 2		Gr. 1 – Gr. 2	
	M ± m	M ± m	M ± m	U	p	U	p	U	p
A	5,67 ± 0,18	6,03 ± 0,28	6,35 ± 0,45	1351,5		784,5		259,5	
B	7,54 ± 0,18	8,17 ± 0,31	7,40 ± 0,45	1163,0	<0,05	985,5		219,5	
C	5,76 ± 0,20	6,50 ± 0,40	4,95 ± 0,38	1195,5		759,5		176,5	<0,05
E	5,31 ± 0,16	5,00 ± 0,36	4,95 ± 0,39	1346,5		865,5		298,0	
F	5,00 ± 0,19	5,20 ± 0,25	4,40 ± 0,40	1372,0		792,0		201,0	<0,05
G	5,39 ± 0,15	6,33 ± 0,31	5,80 ± 0,35	1018,5	<0,01	854,5		245,5	
H	5,16 ± 0,21	4,47 ± 0,39	5,00 ± 0,46	1248,0		979,0		255,0	
I	5,55 ± 0,17	5,77 ± 0,30	5,65 ± 0,43	1425,5		998,0		284,0	
L	5,62 ± 0,18	6,07 ± 0,32	6,10 ± 0,35	1372,5		847,5		277,0	
M	5,09 ± 0,17	5,17 ± 0,35	4,70 ± 0,41	1502,5		877,0		265,5	
N	5,90 ± 0,19	6,37 ± 0,30	6,60 ± 0,37	1277,0		772,0		276,0	
O	5,27 ± 0,17	5,63 ± 0,26	6,10 ± 0,34	1240,0		737,5		270,5	
Q1	6,14 ± 0,20	5,43 ± 0,32	4,50 ± 0,46	1195,0		584,0	<0,01	225,5	
Q2	6,22 ± 0,19	5,27 ± 0,38	5,55 ± 0,47	1080,5	<0,05	774,0		281,5	
Q3	7,17 ± 0,14	7,57 ± 0,33	7,70 ± 0,28	1341,5		807,5		280,5	
Q4	5,32 ± 0,15	5,10 ± 0,30	5,70 ± 0,40	1390,0		895,5		245,0	
F1	4,99 ± 0,16	5,04 ± 0,27	5,57 ± 0,36	1493,5		839,0		247,0	
F2	5,05 ± 0,22	4,9 ± 0,35	4,78 ± 0,53	1464,0		921,0		279,0	
F3	5,32 ± 0,16	5,46 ± 0,22	5,19 ± 0,44	1422,5		965,0		276,0	
F4	5,7 ± 0,17	4,75 ± 0,35	4,46 ± 0,48	1101,5	<0,05	677,5	<0,05	278,0	

Таблица 4

Распространенность anomalно выраженных личностных особенностей в исследуемых группах работников АЭС (ММИЛ, в %)

Шкалы ММИЛ	1	2	3	4	6	7	8	9	0	Всего, %
Контр. группа	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,9	2,9	4,9	3,9	15,7
Группа 1	2,7	4,1	1,4	1,4	0,0	2,7	0,0	4,1	1,4	13,5
Группа 2	17,2	31,0	10,3	3,4	13,8	13,8	10,3	3,4	6,9	41,4

Примечание: Под anomalно выраженными личностными особенностями подразумеваются значения по клиническим шкалам ММИЛ (кроме шкалы 5, Мf), превышающие 70 T-баллов. В столбце «Всего» указаны доли сотрудников, имеющих одно или несколько anomalно выраженных значений

ни нуждались в советах, поддержке и одобрении окружающих, чем сотрудники контрольной группы.

Психическую адаптацию сотрудников группы 1 в целом можно определить как эффективную. Этот вывод подтверждается и данными о том, что распространенность в этой группе сотрудников с anomalно выраженными значениями по шкалам ММИЛ была даже немного ниже, чем в контрольной группе (табл. 4). Значения по шкале 5 (выраженность мужских и женских черт характера) не учитывались, т.к. они отражают преимущественно культуральные различия [8].

Психологические особенности сотрудников, уволившихся с ЧАЭС (группа 2), в сравнении с контрольной группой

Сотрудники ЧАЭС, уволившиеся со станции вскоре после аварии (группа 2), в значительно большей степени отличались по психологическим показателям от контрольной группы, чем сотрудники группы 1 (рис. 1 табл. 1, 2). Так, по данным ММИЛ, достоверные различия ($p < 0,05$) были обнаружены по оценочной шкале L и семи клиническим шкалам: 1 (соматизация тревоги), 2 (тревога и депрессивные тенденции), 3 (вытеснение факторов, вызывающих тревогу), 4 (реализация

эмоциональной напряженности в непосредственном поведении), 6 (ригидность аффекта), 7 (фиксация тревоги и ограничительное поведение) и 8 (аутизация). При этом по всем перечисленным показателям во второй группе значения были выше, чем в контрольной группе. Одновременно были отмечены более низкие значения по фактору Q1 (радикализм) и вторичному фактору F4 (независимость) 16-ФЛО. Кроме того, в этой группе выявлена большая доля сотрудников с anomalно выраженными личностными особенностями (ММИЛ), которая составляла 41,4 % (табл. 3). Наиболее часто anomalные значения встречались по шкале 2 (тревога и депрессивные тенденции) – 31 % и несколько реже по шкалам 1 (соматизация тревоги) – 17,2 %, 6 (ригидность аффекта) – 13,8 %, 7 (фиксация тревоги и ограничительное поведение) – 13,8 % и 8 (аутизация) – 10,3 %.

Ведущую роль в обобщенном психологическом портрете второй группы играли тревожно-депрессивные и тревожно-фобические черты. Для них были характерны пессимистическая оценка ситуации, сниженная самооценка, повышенная возбудимость в сочетании с быстрой утомляемостью и затруднениями в длительной концентрации внимания, интрапуни-

тивность, ощущение подавленности и беспомощности, снижение инициативы, нежелание брать на себя ответственность и стремление вызвать сочувствие и поддержку окружающих. При этом неопределенные ситуации с быстрой сменой или множеством одновременно действующих факторов являлись для таких сотрудников стрессовыми.

Сравнительный анализ психологических характеристик групп 1 и 2

Усредненные значения большинства основных шкал ММИЛ в группах сотрудников 1 и 2 (рис. 1, табл. 2) существенно различались. В группе 2 были обнаружены достоверно более высокие значения, чем в группе 1, по следующим шкалам: шкала 2 (тревога и депрессивные тенденции), шкала 3 (вытеснение факторов, вызывающих тревогу), шкала 4 (реализация эмоциональной напряженности в непосредственном поведении), шкала 6 (ригидность аффекта), шкала 7 (фиксация тревоги и ограничительное поведение). В группе 2 распространенность личностных аномалий, по данным ММИЛ (табл. 4), была более чем в три раза выше, чем в группе 1. Кроме того, у сотрудников группы 2 были выявлены более низкие значения по двум факторам 16-ФЛО: С (сила «я») и F (беспечность), чем в группе 1 (табл. 3).

Обсуждение

Анализ обобщенного психологического портрета сотрудников, которые длительное время проработали на Чернобыльской АЭС (группа 1) в послеварийный период (июль 1986 – апрель 1987 г.), показал, что они характеризовались высоким уровнем психологической устойчивости к многочисленным стрессорам и не обнаруживали каких-либо серьезных признаков психической дезадаптации. Их психологические различия с контрольной группой не были существенными и носили преимущественно положительный адаптивный характер. Это относится, прежде всего, к большей выраженности у них таких личностных черт, как добросовестность, обязательность, ответственность и хороший самоконтроль.

Ситуативная конформность, которая отмечалась у сотрудников группы 1 и проявлялась в меньшей выраженности факторов самодостаточности и независимости (16-ФЛО) по сравнению с контрольной группой, на наш взгляд, была адекватной реакцией на условия послеварийного периода. Это подтверждается исследованиями, показавшими, что потенциальная опасность увеличивает зависимость людей от мнения окружающих [9]. Однако хорошо известным является и тот факт, что в экстремальных условиях особую значимость приобретают такие групповые ценности, как чувство коллективизма и ответственности. При этом сотрудники, у которых групповые и социальные ценности преобладают над индивидуальными, бывают более успешными в профессиональной деятельности, пользуются авторитетом и поддержкой окружающих, а также менее склонны к развитию дистресса [10].

Более высокий уровень тревоги у сотрудников группы 1 по сравнению с контрольной группой свидетельствует о некотором усилении ощущения ими угрозы и неблагополучия. Вместе с тем, умеренное повышение уровня тревоги выполняет защитную (охранительную) и мотивационную роль [11], стимулируя активность человека, способствуя разрушению недостаточно адаптивных поведенческих стереотипов и замещению их формами поведения более адекватными изменившимся условиям производственной среды [4].

Обобщенный психологический портрет группы сотрудников, уволившись с Чернобыльской АЭС вскоре после аварии (группа 2), имел существенные особенности в сравнении как с контрольной группой, так и с группой 1. Они заключались в выраженной напряженности механизмов психической адаптации незадолго до принятия ими решения об уходе со станции, что преимущественно выражалось в заострении тревожно-депрессивных, тревожно-фобических и ипохондрических черт. Характерные для этой группы повышенная утомляемость, снижение уровней активности, настроения и инициативности, ощущение подавленности и беспомощности, избегание ситуаций, связанных с неопределенностью и частыми переменами в образе жизни, возможно, входили в противоречия с требованиями условий труда и, в частности, с вахтовым методом. Помимо жесткого режима работы и недостаточного времени на отдых в период вахты, такие условия труда могли приводить к постоянному напряжению психических и физиологических адаптивных механизмов у представителей этой группы, связанному с неравномерным распределением рабочих нагрузок.

Выраженная неопределенность влияния создавшихся производственных и бытовых условий на перспективы профессиональной деятельности и на состояние здоровья, характерная для начальных этапов ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС, также являлась стресс-фактором, особенно для людей с тревожно-фобическими чертами. Это подтверждается и данными, полученными А.Е. Rafferty и М.А. Griffin [12], которые, проведя масштабное исследование на крупном государственном предприятии с помощью специально созданного опросника, выявили достоверную ($p < 0,01$) положительную связь между психологической неопределенностью, вызванной организационными переменами, и намерением персонала предприятия сменить место работы. Следует подчеркнуть, что масштаб этих перемен, которые касались этого предприятия, работавшего в штатных условиях, не может идти ни в какое сравнение с теми, которые последовали за катастрофой на ЧАЭС.

Свойственные сотрудникам группы 2 тревожно-фобические черты также предполагали их склонность к повторным переживаниям психотравмирующих событий, что могло являться одной из предпосылок, сформировавших их решение покинуть ЧАЭС, как реакцию избегания ситуации, постоянно напоминавшей о катастрофе. Следует учитывать также, что для

подобных опасений были объективные основания, т.к. сотрудники этой группы принимали решение об увольнении со станции в то время, когда еще сохранялся повышенный уровень радиации как на самой станции, так и за ее пределами, а также существовала постоянная угроза повторных выбросов в атмосферу радионуклидов.

Влияние самого факта увольнения этих сотрудников на функционирование ЧАЭС после аварии в целом и на стабильность кадрового состава в частности, на наш взгляд, не может быть оценено однозначно. Как уже указывалось, высокие показатели текучести кадров на предприятии приводят к организационным проблемам и повышению экономических затрат. Вместе с тем, уход со станции сотрудников с выраженными тревожно-депрессивными и ипохондрическими чертами, для которых характерны пессимистические прогнозы как в отношении развития ситуации на предприятии, так и в отношении их собственного здоровья, по-видимому, мог оказывать и положительное влияние, особенно на качество взаимодействий, т.к. неблагоприятное микросоциальное окружение и социально-психологические факторы могут негативно влиять на процесс психической адаптации и играют даже более значимую роль, чем экстремальные факторы окружающей среды [3]. Акценты в общении оставшихся работать сотрудников по мере ухода со станции таких сотрудников, по нашему мнению, неизбежно должны были постепенно смещаться с обсуждения проблем и неблагоприятных перспектив на более конструктивные темы, направленные на решение производственных задач и преодоление объективных трудностей.

Однако данные рассуждения ни в коей мере не поддерживают пассивную позицию руководства объектов после радиационных аварий применительно к кадровой политике, приводящую к неуправляемой смене персонала. Напротив, по нашему мнению, важными факторами обеспечения стабильности кадрового состава в таких условиях являются контроль психологических особенностей сотрудников, и проведение комплекса мер по их психологической и социальной поддержке, что в первую очередь касается лиц с выявленными признаками нарушения психической адаптации.

Выводы

1. Психологические особенности, характерные для работников, которые приняли решение об увольнении, и тех, которые остались работать на АЭС после радиационной аварии, дают основание рассматривать их как психологические предпосылки, повлиявшие на

принятие решения о перспективах профессиональной деятельности.

2. Полученные данные о наличии психологических предпосылок, влияющих на принятие решения работником об увольнении или возможности продолжения работы в условиях, создавшихся на АЭС после радиационной аварии, целесообразно учитывать психологам кадровых служб при планировании и проведении мероприятий, направленных на поддержание кадровой стабильности организации в экстремальных условиях профессиональной деятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халин С.М. Социология трудовых коллективов: учебное пособие. – Тюмень: Тюменский государственный университет. 2004. 70 с.
2. Glebbeek A.C., Vax E.H. Labour turnover and its effects on performance: an empirical test using firm data (SOM Research Report), – Groningen: University of Groningen, SOM Research School. 2002. 27 p.
3. Березин Ф.Б. Некоторые аспекты психической и психофизиологической адаптации человека. // В кн.: «Психическая адаптация человека в условиях Севера». – Владивосток: ДВНЦ АН СССР. 1980. С. 4–43.
4. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. – Л.: Наука. 1988. 270 с.
5. Березин Ф.Б., Мирошников М. П., Рожанец Р. Б. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене. – М.: Медицина. 1976. 186 с.
6. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. 3-е изд., испр. и доп. – М.: Издательство «Березин Феликс Борисович». 2011. 320 с.
7. Мельников В.М., Ямпольский Л.Т. Введение в экспериментальную психологию личности. – М.: Просвещение. 1985. 319 с.
8. Горелова Е.С., Крупник А.М., Михайлов А.Н., Соколова Е.Д. Психологические исследования адаптации человека в условиях Севера. // В кн.: «Психическая адаптация человека в условиях Севера». – Владивосток: ДВНЦ АН СССР. 1980. С. 44–76.
9. Darley J.M. Fear and social comparison as determinants of conformity behavior // J. Pers. and Soc. Psychol. 1966. Vol. 4. № 1. P. 73–78.
10. Смирнов В.Н. Психология управления персоналом в экстремальных ситуациях. – М.: Издательский центр «Академия». 2007. 256 с.
11. Brown J.S. The motivation of behavior. – New York: McGraw-Hill. 1961. 404 p.
12. Rafferty A.E., Griffin M.A. Perceptions of organizational change: A stress and coping perspective // J. Appl. Psychol. 2006. Vol. 91. № 5. P. 1154–1162.

Для цитирования: Косенков А.А. Психологические предпосылки стабильности кадрового состава при работе на объектах после радиационных аварий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 3. С. 12–18.

DOI: 10.12737/article_5b1687794549a4.24841276

Psychological Preconditions of the Staff Stability During Work at Facilities after Radiation Accidents

A.A. Kosenkov

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

A.A. Kosenkov – Senior Researcher, PhD Med.

Abstract

Purpose: Identification of the psychological preconditions of the staff stability during work at facilities after radiation accidents.

Material and methods: This paper includes the comparative analysis of findings of psychological examination of the personnel of the Chernobyl Nuclear Power Plant (NPP) over the aftermath period (July 1986 – April 1987) and those of the control group consisted of the workers of the Smolensk NPP (102 persons). The psychological examination was based on the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) and the Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF).

To achieve the purpose of this study, additional information was collected concerning the time of dismissal of previously examined employees of the Chernobyl NPP. Two groups of the surveyed workers were selected on the basis of the obtained information:

- individuals who continued to work at the Chernobyl NPP after the accident until 1995 (group 1) – 74 persons;
- individuals who resigned voluntary from the plant within a year and a half following the accident (group 2) – 29 persons.

Results: The results of the examination using MMPI and 16-PF revealed significant differences in the generalized psychological portraits of group 1, group 2 and the control group.

Individuals of the group 2 were more different in psychological parameters from the control group than those of group 1. So, according to the MMPI data, significant differences were found on the L (Lie) scale and on seven clinical scales: scale 1 (Hypochondriasis), scale 2 (Depression), scale 3 (Hysteria), scale 4 (Psychopathic Deviate), scale 6 (Paranoia), scale 7 (Psychasthenia) and scale 8 (Schizophrenia). The values in the group 2 were significantly higher than in the control group for all listed above scales. In addition, the group 2 had lower levels of 16PF factors: the Q1 (Openness to Change/Radicalism) and the secondary F4 factor (Independence). Also, a large proportion of individuals with abnormally pronounced personality traits (more than 70 T-score) were obtained in this group according to the MMPI data (41.4 %). The most frequently anomalous peaks were met on the scales 2 (Depression) and 1 (Hypochondriasis). The anomalous peaks on the MMPI profiles in the group 2 have been detected more than three times often than in the group 1. In addition, the group 2 had lower levels of 16PF factors: C (Emotional Stability) and F (Liveliness) than these factors of the group 1.

Comparison of the examination results of the group 1 and the control group revealed the similarity of their generalized psychological portraits. At the same time, the group 1 demonstrated much higher values ($p < 0.05$) on MMPI scales: 1 (Hypochondriasis) and 2 (Depression) in comparison with the control group, however, these values were a bit higher than the general population standards (50 T-scores).

Conclusion: The group of employees who quitted the job shortly after the accident was characterized by a pronounced uniqueness according to indicators of psycho-diagnostic tests, in comparison both with the control group, and with those who remained working at the plant for a long time. Apparently, these differences confirm our assumption about the existence of psychological characteristics that can be considered as preconditions for workers to make the decision to leave or continue working at the enterprise under changed conditions. This demonstrates the importance of taking into account the psychological characteristics of workers and the need for psychological support for personnel working under the exposure of harmful and hazardous factors after major radiation accidents.

Key words: *staff turnover, personnel of nuclear power plants, radiation accidents, psycho-diagnostic examination*

REFERENCES

1. Khalin SM. Sociology of labor collectives: textbook. Tyumen: Tyumen State University, 2004. 70 p. Russian.
2. Glebbeek AC, Bax EH. Labour turnover and its effects on performance: an empirical test using firm data (SOM Research Report). Groningen: University of Groningen, SOM Research School. 2002. 27 p.
3. Berezin FB. Some aspects of the psychic and psychophysiological human adaptation. In: *Psychic Human Adaptation under the North Conditions*. Vladivostok: DVNTS AN SSSR. 1980. P. 4–43. Russian.
4. Berezin FB. *Psychic and Psychophysiological Human Adaptation*. Leningrad: Nauka, 1988. 270 p. Russian.
5. Berezin FB, Miroshnikov MP, Rozhanets RV. *Method of Multi-Lateral Personality Research in Clinical Medicine and Psycho-Hygiene*. Moscow: Meditsina. 1976. 186 p. Russian.
6. Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. *Method of Multi-Lateral Study of Personality. Structure, Basis of Interpretation, Some Areas of Application*. Moscow: Publishing House «Berezin Feliks Borisovich». 2011. 320 p. Russian.
7. Melnikov VM, Yampolsky LI. *Introduction to experimental personality psychology*. Moscow: Publishing House «Prosveschenie». 1985. 319 p. Russian.
8. Gorelova ES, Krupnik AM, Mikhailov AN, Sokolova ED. *Psychological studies of human adaptation in the North // In: Psychic Human Adaptation under the North Conditions*. Vladivostok: DVNTS AN SSSR, 1980:44-76. Russian.
9. Darley JM. Fear and social comparison as determinants of conformity behavior. *J Pers Soc Psychol*. 1966;4(1):73-8.
10. Smirnov VN. *Psychology of personnel management in the extremal situations*. Moscow. The Publishing Center «Academy». 2007. 256 p. Russian.
11. Brown JS. *The motivation of behavior*. New York: McGraw-Hill. 1961. 404 p.
12. Rafferty AE, Griffin MA. Perceptions of organizational change: A stress and coping perspective. *J Appl Psychol*. 2006;91(5):1154-62.

For citation: Kosenkov AA. Psychological Preconditions of the Staff Stability During Work at Facilities after Radiation Accidents. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):12-18. Russian. DOI: 10.12737/article_5b1687794549a4.24841276

В.Ф. Демин¹, А.П. Бирюков², М.В. Забелин³, В.Ю. Соловьев²**ПРОБЛЕМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА – ЭФФЕКТ ДЛЯ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

1. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
3. ФМБА России, Москва

В.Ф. Демин – в.н.с., д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; А.П. Бирюков – зав. отделом, д.м.н., проф.; М.В. Забелин – д.м.н., проф.; В.Ю. Соловьев – зав. лаб., д.б.н., к.т.н., с.н.с.

Реферат

Цель: Анализ актуальных нерешенных проблем в области радиационной эпидемиологии, связанных с установлением зависимости доза–эффект (ЗДЭ).

Материал и методы: Рассмотрена проблема установления ЗДЭ для ионизирующего излучения (ИИ) при прогнозе оценки риска на базе результатов выполненных биологических и эпидемиологических исследований. Проанализированы основные характеристики когорты, на которых производилось радиационно-эпидемиологическое исследование (РЭИ). Предложен алгоритм анализа статистической мощности реальной когорты в шкале с параметрами накопленная доза – численность когорты с поправкой на среднюю продолжительность наблюдения за когортой.

Результаты: Показано, что из всех анализируемых когорты только когорты жертв атомной бомбардировки японских городов (LSS), субкогорты персонала ПО «Маяк» и когорты Отраслевого медико-дозиметрического регистра (ОМДР) удовлетворяют критерию пожизненной детектируемости радиогенных солидных раков с достоверностью 95 %. При РЭИ за ограниченный 30-летний период наблюдения резко уменьшается статистическая мощность наблюдаемых эффектов. Преодоление существующих проблем и улучшение количественных представлений о ЗДЭ для ИИ может быть осуществлено путем совместного анализа результатов уже выполненных РЭИ и (или) возможных будущих РЭИ. В этом плане очень перспективными является проведение РЭИ на субкогорте персонала ПО «Маяк» или когорте ОМДР в целом.

Выводы: При планировании новых РЭИ и совместных анализов, целью которых является уточнение наших знаний о ЗДЭ в требуемых форме и качестве, следует исходить из следующих положений: необходимо ставить задачу на РЭИ и, соответственно, на построение модели ЗДЭ от возраста облучения и возраста онкологического заболевания для разового воздействия, учитывая строгую математическую связь между такими зависимостями для разового и протяженного воздействий; на начальном этапе РЭИ необходимо с учетом предложенного алгоритма проверить возможность статистического обоснования ожидаемых результатов РЭИ. Усредненная по возрасту облучения ЗДЭ мало пригодна для прогнозной и сравнительной оценки риска на других популяциях.

Ключевые слова: радиационная эпидемиология, доза, радиационный риск, когорта, заболеваемость, смертность, солидный рак, лейкоз, статистическая мощность

Поступила: 23.01.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

Введение

Методика прогнозной оценки радиационного риска на современном уровне развития методических основ оценки риска состоит из следующих двух частей [1, 2]:

- 1) общая методика оценки риска, применимая к любым изучаемым источникам вредного воздействия;
- 2) зависимость доза – эффект (ЗДЭ) для воздействия ионизирующего излучения (ИИ), полученная в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости.

Входной информацией для расчета риска по частной методике являются дозы воздействия и медико-демографические данные.

Общая методика развита в достаточно полном объеме [1, 2]. Проблемы оценки риска воздействия ИИ, как и ряда других источников риска (вредные химические вещества и др.) связаны с п. 2, т.е. с установлением ЗДЭ.

Эффекты воздействия на здоровье человека ИИ и других вредных факторов (вредные химические вещества, наноматериалы и др.) можно разделить на две группы: детерминированные и стохастические (вероятностные) эффекты. К стохастическим эффектам воздействия относятся злокачественные новообразования, заболевания, возникающие у потомков вследствие генетических изменений в половых клетках родителей, а также ряд соматических заболеваний

(болезни органов дыхания, системы кровообращения и др.). Величина дозы (экспозиции) определяет только вероятность проявления эффекта, но не его тяжесть.

Объектом оценки риска воздействия ИИ на здоровье человека являются стохастические эффекты.

Ниже рассматриваются проблемы получения и использования в оценке риска ЗДЭ, устанавливающей функциональную связь между дозой (уровнем) воздействия на здоровье человека и эффектом, обусловленным воздействием этой дозы (злокачественное новообразование или смерть от него) для рассматриваемого источника опасности, т.е. ИИ.

Нормальная ситуация для прогнозной оценки и анализа риска возникает тогда, когда ЗДЭ известна в форме повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости. В этом случае можно рассчитать любой специфический или интегрированный показатель риска на когортном (индивидуальном) или популяционном уровне.

Некоторые особенности стохастических эффектов воздействия ИИ существенным образом влияют на возможность их надежной оценки и принятия решений по обеспечению безопасности, а именно:

- радиационно-обусловленные злокачественные новообразования (ЗНО), наследственные заболевания, как и большинство других стохастических заболеваний, не отличаются специфичностью клинического проявления и морфологической картины

- от аналогичных спонтанных проявлений, обусловленных воздействием совокупности факторов иной природы;
- возможная взаимозависимость эффектов риска от различных факторов (реальная, медико-биологическая) или расчетная (конкуренция рисков);
 - наличие большого латентного периода, например, латентный период для солидных радиогенных ЗНО лежит в диапазоне от 5–10 лет до 25–55 лет в зависимости от локализации опухоли и возраста получения дозы;
 - проявления этих эффектов могут оказаться статистически малыми по сравнению с их спонтанными аналогами практически для всех природных и техногенных источников воздействия, исключая возможную высокую экспозицию в аварийных условиях.

Эти особенности стохастических эффектов делают исключительно затруднительными биологические, эпидемиологические и другие исследования, ставящие своей целью получение ЗДЭ в нужной форме.

Ниже рассматриваются следующие проблемы установления ЗДЭ для ИИ:

- 1) разработка по результатам РЭИ и радиобиологических исследований моделей ЗДЭ, пригодных для прогнозных оценок радиационного риска в разных популяциях и на территориях;
- 2) границы статистической значимости результатов РЭИ.

Отметим, что помимо качества статистического анализа как минимум несколько факторов могут непосредственно сказаться на значимости и надежности получаемых в РЭИ результатов, в частности, точность измерения индивидуальной или индивидуализированной дозы, качество и полнота медицинских данных по изучаемым и контрольным когортам. Эти факторы в настоящей работе не рассматриваются.

Материал и методы

Способы получения зависимости доза – эффект для ионизирующего излучения

Получение ЗДЭ для ИИ осуществляется путем проведения экспериментальных исследований и математического моделирования в радиобиологических и РЭИ.

Несмотря на многочисленные усилия по проведению биологических исследований, на их основе не удается получить удовлетворительные ЗДЭ. Как отмечено, например, в докладе BEIR VII [3], механизмы радиационного канцерогенеза не до конца поняты, что затрудняет разработку полностью биологически обоснованной модели. Данные, необходимые для биологической модели, такие как скорости пролиферации клеток, как правило, также недоступны. В результате, в докладе BEIR VII биологические модели не использовались в качестве основного метода разработки ЗДЭ для ИИ. Для этого были взяты результаты РЭИ и, частично, результаты биологических исследований на молекулярно-клеточном уровне.

Следующие группы (когорты) людей стали объектом РЭИ в разных исследовательских проектах:

- пережившие атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки;
- получившие дозы ИИ в медицинских целях;
- получившие дозы ИИ вследствие профессиональной деятельности.

Результаты исследования когорты людей, пережившие атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки (получившее сокращенное обозначение LSS: Life Span Study) [4], являются главным источником для разработки ЗДЭ для ИИ. Особенности и преимущества исследований LSS: большой объем данных, участие обоих полов и всех возрастов, широкий набор доз, высокое качество данных по заболеваемости и смертности. Кроме того, в когорте LSS имеет место облучение всего тела человека, что дает возможность оценить канцерогенный риск для большого числа конкретных локализаций.

Варианты математических моделей зависимости доза – эффект

Результаты радиобиологических и радиационно-эпидемиологических исследований показывают, что для ряда источников риска вероятность проявления вызываемых ими эффектов может зависеть от уровня спонтанных заболеваний или смертности. С учетом наличия или отсутствия такой связи ЗДЭ выбираются в виде одной из трех моделей: модели мультипликативного, аддитивного или смешанного (некоторая комбинация первых двух) рисков.

В случае модели мультипликативного риска ЗДЭ записывается следующим образом:

$$\mu_i(e, a, D) = \mu_{i,0}(a) \times ERR_i(e, a, D), \quad (1)$$

где индексом i обозначен орган тела человека и соответствующий ему вид рака; $\mu_{i,0}(a)$ ($\mu_i(e, a, D)$) – по возрастной коэффициент спонтанной (радиогенной) смертности или заболеваемости i -го вида, его размерность: год⁻¹; $ERR_i(e, a, D)$ – безразмерный коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста получения дозы e , возраста проявления эффекта a и величины разовой дозы D на орган i .

Если используется модель аддитивного риска, то

$$\mu_i(e, a, D) = EAR_i(e, a, D), \quad (2)$$

$EAR_i(e, a, D)$ – коэффициент дополнительного абсолютного риска; его размерность: год⁻¹.

Возможен и смешанный вариант ЗДЭ, т.е. комбинация этих двух описанных выше моделей со своими относительными взвешивающими коэффициентами. Последние выбираются по имеющимся данным медико-биологических и радиационно-эпидемиологических исследований. Таковы, например, модели радиационного риска BEIR VII [3] и модели радиационного риска EPA [5].

Результаты эпидемиологических исследований, например, для когорты LSS, могут быть математически смоделированы в виде ЗДЭ одним из трех вариантов,

описанных выше. Проблема состоит в том, какова обоснованность применения выбранного варианта ЗДЭ для прогнозных оценок на других территориях и для других популяций.

Пусть выбран первый вариант. Но если мультипликативная зависимость не работает или работает не в полном объеме, тогда полученную ЗДЭ нельзя применять для прогнозных оценок на других популяциях. Данную проблему в литературе чаще называют проблемой переноса модели оценки риска между разными популяциями.

В частности, при разработке моделей BEIR VII [3] стояла проблема переноса модели, разработанной по результатам LSS (японское население), к расчетам радиационного риска для населения США.

В моделях BEIR VII для солидных раков предпочтение отдано мультипликативным зависимостям. Однако это предпочтение не абсолютное. Предлагается смешанный вариант: мультипликативная зависимость с весом 0,7 плюс аддитивная зависимость с весом 0,3 (для всего тела и отдельных органов). При этом смешение моделей с этими взвешивающими коэффициентами осуществлено как взвешенное геометрическое среднее.

Согласно BEIR VII, современные знания о клеточных / молекулярных механизмах радиационного канцерогенеза, как правило, поддерживают применение моделей, которые включают в себя мультипликативную зависимость.

Для радиогенного риска рака легких сделано исключение – коэффициенты взвешивания 0,3 для мультипликативной и 0,7 для аддитивной зависимости. По утверждению авторов BEIR VII, это соотношение выбрано с учетом влияния курения на вероятность рака легкого.

Для радиогенных лейкозов предлагается аддитивная модель. Это объясняется очень низким уровнем спонтанных лейкозов.

Выбор взвешивающих коэффициентов в моделях BEIR VII не имеет строго научного количественного обоснования: это больше похоже на экспертную оценку. Более того, спустя несколько лет после опубликования доклада BEIR VII (2005 г.) Агентство США по защите окружающей среды (EPA) разработало свой вариант моделей ЗДЭ для ИИ [5]. В их основу были положены модели BEIR VII, но смешение мультипликативной и аддитивной зависимостей для солидных раков предлагается осуществлять путем получения арифметически средневзвешенных величин.

Отсутствие строго обоснованных ЗДЭ для прогнозных оценок риска означает, что сохраняется актуальность уточнения моделей ЗДЭ для ИИ путем критического анализа уже имеющихся данных исследований (биологических и РЭИ) и дополнительных целенаправленных биологических исследований и по возможности новых РЭИ.

Как это следует из методики оценки риска ЗДЭ, для протяженного (хронического) воздействия математически строго определяется через ЗДЭ для разового

воздействия. Для моделей мультипликативного и аддитивного риска эти интегральные ЗДЭ соответственно равны [1, 2]:

$$\mu_i(e, a, \{d\}) = \mu_{i,0}(a) [\exp(\int_e^a \alpha_i(e', a) d(e') de') - 1], \quad (3)$$

$$\mu_i(e, a, \{d\}) = \int_e^a \beta_i(e', a) d(e') de', \quad (4)$$

где

$$\alpha_i(e', a) = \partial/\partial D (ERR_i(e', a, D)) /_{D=0^+}$$

$$\beta_i(e', a) = \partial/\partial D (EAR_i(e', a, D)) /_{D=0^+}$$

$d(e')$ – мощность «дозы» для текущего возраста (для текущего момента времени $t = e' - e$),

$e(e')$ – начальный (текущий) возраст,

a – возраст проявления эффекта.

Как и для разового воздействия, ЗДЭ для протяженного воздействия может представлять собой комбинацию зависимостей (3) и (4).

Если проводится РЭИ с когортой, подвергавшейся протяженному воздействию (продолжительность воздействия – годы), то математически нужно моделировать не функцию $\mu_i(e, a, \{d\})$, которая бесполезна для прогнозных оценок риска, а функции $\alpha_i(e', a)$ и $\beta_i(e', a)$, которые и представляют собой ЗДЭ для разового воздействия.

Иногда результаты РЭИ представляются в интегрированном по возрасту виде типа значения ERR или EAR в единицах Gr^{-1} или Zv^{-1} . Такие величины как-то характеризуют изучаемую ситуацию с воздействием ИИ, но они малоприспособны для прогнозной оценки и сравнения риска на других популяциях.

Границы статистической значимости результатов эпидемиологических исследований

Учитывая актуальность и сложность получения надежных результатов и возможную дороговизну новых РЭИ, перед принятием решения об их проведении необходимо проводить обоснование планируемого РЭИ путем предварительной оценки статистической значимости ожидаемых результатов в их зависимости от реальных исходных данных.

Проведем оценку статистической значимости (или, несколько иными словами, статистической мощности) результатов РЭИ на примере гипотетических однородных экспериментальной и контрольной когорты одинакового пола и возраста. Пусть в экспериментальной когорте численностью N_e человек все индивидуумы (для конкретности, мужчины) были облучены в дозе D в возрасте t_0 лет и за ними велось наблюдение в течение T лет.

Оценим минимальную численность когорты для достоверной регистрации случаев заболевания (или смерти в результате заболевания) солидными раками в зависимости от дозы и других параметров.

Для простоты, события, связанные с подобными заболеваниями (или смерти от подобных заболеваний), будем для краткости называть «случаями».

Общее число фоновых случаев j -го онкологического заболевания K_{fj} в контрольной когорте из N_k человек соответственно составляет

$$K_{\phi j} = N_{\kappa} \times R_{\phi j} \quad R_{\phi j} = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_{\phi j}(t) dt,$$

$$r_{\phi j}(t) = S(t_n, t) \times \mu_{\phi j}(t), \quad (5)$$

где $\mu_{\phi j}(t)$ – повозрастной коэффициент фоновой смертности (заболеваемости) от j -го онкологического заболевания в возрасте t ; $S(t_n, t)$ – функция дожития от возраста t_n до возраста t , интегрирование по времени (возрасту) ведется от $t_n = t_0 + \tau_j$ до $t_{\kappa} = t_0 + T$; t_0 – возраст на момент облучения; τ_j – минимальный латентный период выхода j -го онкологического заболевания после облучения; T – период наблюдения за когортой.

При дальнейших выкладках рассматривается только заболевание солидными раками и индекс j опускаем.

Число случаев проявления радиологических канцерогенных эффектов K_{ϕ} в указанный интервал времени (возраста) от дозы D оценивается через величину радиационного риска R_r , формируемого за этот интервал времени:

$$K_{\phi} = N_{\phi} \times R_r, \quad (6)$$

$$R_r = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_r(t_0, t, d) dt \times D, \quad r_r(t_0, t, d) = S(t_n, t) \times \mu_r(t_0, t, d). \quad (7)$$

Здесь принята во внимание линейная зависимость риска возникновения случаев радиогенных солидных раков от дозы, $\mu_r(t_0, t, d)$ и $r_r(t_0, t, d)$ – соответственно повозрастной коэффициент и интенсивность риска проявления радиогенных канцерогенных эффектов на тех же временных интервалах, что и фоновые значения; они зависят от возрастов t_0, t и единичной дозы d .

В реальном РЭИ «измеряемыми» величинами являются число фоновых случаев (число случаев в контрольной группе) K_{κ} и полное число канцерогенных случаев в исследуемой когорте людей K_n . Выпишем их значения совместно со среднеквадратичными отклонениями s от средних значений:

$$K_{\kappa} = N_{\kappa} \times R_{\phi}, \quad \sigma_{\phi}^2 = N_{\kappa} \times R_{\phi}; \quad (8)$$

$$K_n = N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{l,r} \times D, \quad \sigma_n^2 = N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{l,r} \times D. \quad (9)$$

Здесь введены обозначения:

$N_{\kappa} (N_{\phi})$ – число людей в контрольной (исследуемой экспериментальной) когорте соответственно;

$$R_{l,r} = \int_{t_n}^{t_{\kappa}} r_r(t_0, t, d) dt. \quad (10)$$

Оценка среднеквадратичных отклонений основана на использовании пуассоновского распределения значений числа случаев в когорте людей. Это распределение для достаточно больших значений K близко к гауссовому виду.

Условие статистической значимости результата РЭИ с 95 %-ым доверительным интервалом формулируется следующим образом: пуассоновские распределения числа случаев рака K_n для экспериментальной группы фоновых и полных значений должно быть не ближе, чем на расстояние 2σ от среднего фонового значения [6, 7]:

$$K_n \geq K_{\kappa} + 2\sigma_{\kappa}. \quad (11)$$

Используем полученные выше выражения для этих величин:

$$N_{\phi} \times R_{\phi} + N_{\phi} \times R_{l,r} \times D \geq N_{\kappa} \times R_{\phi} + 2 \times (N_{\kappa} \times R_{\phi})^{1/2}, \quad (12)$$

$$N_{\phi} \times R_{l,r} \times D \geq (N_{\kappa} - N_{\phi}) \times R_{\phi} + 2 \times (N_{\kappa} \times R_{\phi})^{1/2} \approx$$

$$\approx (N_{\kappa} - N_{\phi}) \times R_{\phi} + 2 \times N_{\phi}^{1/2} \times \{ [(N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi}]^{1/2} \}. \quad (13)$$

Далее

$$N_{\phi}^{1/2} \times \{ (1 - N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi} + R_{l,r} \times D \} \geq 2 \times \{ [(N_{\kappa} / N_{\phi}) \times R_{\phi}]^{1/2} \}. \quad (14)$$

Окончательно условие на статистическую достаточность РЭИ записывается как

$$N_{\phi} \geq 4 \times R_{\phi} \times b / [(1 - b) \times R_{\phi} + R_{l,r} \times D]^2, \quad (15)$$

где введено обозначение $b = N_{\kappa} / N_{\phi}$.

При перекрытии на уровне не ближе величины σ получаем оценку

$$N_{\phi} \geq R_{\phi} \times b / [(1 - b) \times R_{\phi} + R_{l,r} \times D]^2. \quad (16)$$

Далее для простоты рассматривается случай одинакового количества людей в исследуемой и контрольной группах ($b = 1$). Нетрудно проверить, что при уменьшении численности контрольной группы, что изменяет величину b в меньшую сторону, граница (16) смещается в сторону больших значений N_{ϕ} .

В приводимых ниже оценках используются статистические данные по спонтанной заболеваемости раком и расчетные данные по радиогенному канцерогенезу, получаемые по современной методике оценки, см., например, [2, 8].

Вариант анализа статистической значимости РЭИ: период наблюдения $T = 65$ лет

По статистическим данным $R_{\phi} \approx 0,24$ (мужское население РФ 2013 г.). Из расчета риска радиогенного рака получаем $R_{l,r} \approx 0,08$ (пожизненный риск заболевания солидным раком от дозы облучения всего тела 1 Гр в возрасте 20–25 лет).

Для рассмотренного варианта получаем по формуле (16) следующую оценку снизу:

$$N_{95\%} \geq 150/D^2, \quad (17)$$

$$N_{68\%} \geq 40/D^2, \quad (18)$$

где доза D оценится в единицах Гр.

Вариант анализа статистической значимости РЭИ: период наблюдения $T = 30$ лет

Из тех же источников [2, 8] получаем $R_{\phi} \approx 0,004$ (мужское население РФ 2013 г.), а расчет радиационного риска дает величину $R_{l,r} \approx 0,003$. В результате для этого варианта получаем оценку (по формуле (16))

$$N_{\phi,95\%} \geq 1,8 \times 10^3 / D^2, \quad (19)$$

$$N_{\phi,68\%} \geq 450 / D^2. \quad (20)$$

Ограничения (17) и (19) на величину N_{ϕ} уместно назвать строгими требованиями на статистическую обоснованность РЭИ, а условия (18) и (20) – умеренными требованиями. Отметим, что в некото-

Таблица

Основные характеристики когорт для радиационно-эпидемиологических исследований [9, 16]

Когорта	Численность когорты, N, чел.	Объем наблюдений, Y, чел-лет	Средняя накопленная доза, D, мГр
LSS [4]	86 542	2 812 863	250
Работники атомной промышленности Великобритании [11]	124 743	1 370 101	20,7
Работники атомной промышленности США [12]	109 593	1 897 424	30,7
Объединенный регистр работников атомной промышленности Великобритании, США и Канады (1995) [13]	95 673	~2 000 000	40
Международное кооперативное исследование работников атомной промышленности 15 стран (2005) [10]	407 391	5 192 710	19,4
Когорта ликвидаторов аварии на ЧАЭС [14]	74 814	906 165	109,1
То же, подгруппа «облученные», граница раздела по дозе – 94 мЗв [14]	37 325	455 287	171
ОМДР (ПО «Маяк», СХК, ГХК) [15, 16]	59 260	1 469 700	285
в т.ч. ПО «Маяк» [18, 19]	26 661	805 656	471
Объединенная когорта работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США (2015) [17]	257 166*	8 200 000	20,9

Примечание: * численность персонала с дозой больше нуля (за вычетом фона)

рых работах при оценке статистической мощности используется граница доверительного интервала в 80 или 90 %, см., например, [7]. Эти границы лежат между рассчитанными крайними границами (для 68 и 95 %).

В ограниченный период наблюдения (30 лет) реализуется только часть (много меньше половины) радиогенных солидных раков. Это и объясняет более высокую нижнюю границу для числа людей N_z в исследуемой когорте.

Из формул (17) и (18) легко видеть, что с уменьшением величины дозы D нижняя граница для величины N_z резко увеличивается: при уменьшении дозы в 10 раз (от 1 Гр до 0,1 Гр) для достижения статистически значимого результата потребуется в 100 раз большая численность когорты. Для 30-летнего периода наблюдения за когортой, облученной в дозе 1 Гр, ее минимальная численность должна быть более 1800 человек для получения достоверного результата с 95 %-ым доверительным интервалом, и, соответственно, не менее 450 человек (в 4 раза меньше) для получения оценки риска с 68 %-ым доверительным интервалом.

Отметим, что в вариантах оценки коэффициента риска на малых возрастных интервалах (5–10 лет) граница статистической значимости результата РЭИ

будет значительно сдвигаться в сторону больших значений N_z .

Приведенные выше оценки риска сделаны для варианта равномерного воздействия ионизирующего облучения на все тело. Аналогичные оценки можно сделать для отдельных органов (видов рака), для других временных интервалов и получить формулы, аналогичные приведенным выше (17)–(20).

Результаты и обсуждение

Рассмотрим теперь, как можно оценить статистическую значимость РЭИ на примере основных исследовательских когорт, на материале которых производились радиационно-эпидемиологические исследования, см. таблицу.

На рисунке в координатах доза – количество человек в когорте в виде отдельных маркеров представлены данные о статистической мощности основных исследовательских когорт по критерию статистической достоверности оценки радиационного риска для солидных раков. В качестве параметра дозы из таблицы взято значение средней накопленной дозы, а в качестве параметра численности когорты использовано значение приведенной численности когорты N^* с поправкой на

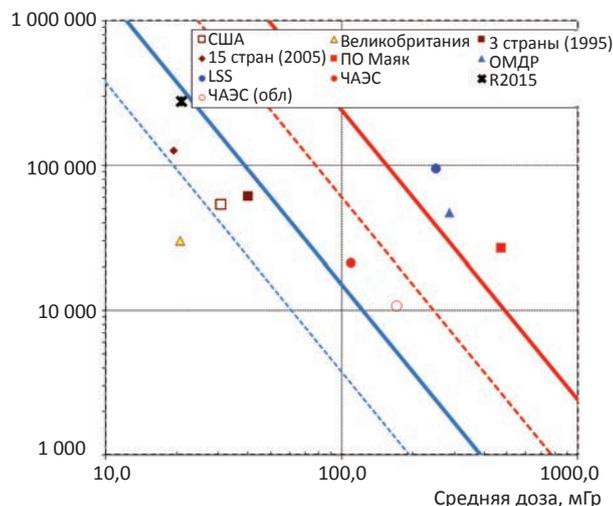


Рис. 1. Оценка статистической значимости когорт для детектирования солидных раков в РЭИ. Сплошные линии – граница детектируемости для 95 %-го доверительного интервала; пунктирные линии – то же для 68 %-го доверительного интервала; синие линии – оценка для пожизненного риска, красные линии – для оценки риска на ограниченном интервале времени (30 лет). Маркерами обозначены результаты анализа для ряда когорт в выполненных или возможных наметаемых РЭИ: США – работники атомной промышленности США [12], Великобритания – работники атомной промышленности Великобритании [11], 3 страны (1995) – объединенный регистр работников атомной промышленности Великобритании, США и Канады [13], 15 стран (2005) – международное кооперативное исследование работников атомной промышленности 15 стран [10], ПО Маяк – персонала ПО «Маяк» [2, 3], ОМДР – Отраслевой медико-дозиметрический регистр (ПО «Маяк», СХК, ГХК) [15, 16], LSS – когорты LSS [1], ЧАЭС – когорты ликвидаторов аварии на ЧАЭС [14], ЧАЭС (obl) – то же, подгруппа «облученные», граница раздела по дозе – 94 мЗв [14], R2015 – объединенная когорта работников атомной промышленности Франции, Великобритании и США (2015) [17]

среднее время нахождения под риском через среднюю продолжительность наблюдения за когортой по соотношению из [9]:

$$N^* = N \times (Y/N - \tau) / (T - \tau), \quad (21)$$

где N – численность когорты, Y – число человеко-лет наблюдения, T – длительность наблюдения за гипотетической когортой (принято 30 лет), τ – длительность минимального латентного периода, годы, для солидных раков $\tau = 5$ лет.

Линиями красного цвета отмечена граница разделения детектируемости солидных раков после 30-летнего наблюдения за когортой (сплошная линия – с 95 %-ой статистической значимостью, пунктирная – с 68 %-ой значимостью). Соответствующие сплошная и пунктирная линии синего цвета соответствуют условиям пожизненного (65 лет) наблюдения за когортой. Точки (обозначенные маркерами), которые находятся по правую границу от разделяющей линии, удовлетворяют условиям детектируемости с данным уровнем значимости, по левую – нет).

Из приведенного рисунка видно, что максимальную статистическую мощность для оценки радиационного риска возникновения солидных раков имеют когорты LSS и персонала ПО Маяк, нанятого на производство в первые годы становления отечественной атомной промышленности. Из представленной схемы видно, что добавление к когорте ПО «Маяк» других когорт с гораздо меньшими средними дозами не улучшают статистическую достоверность РЭИ на увеличенной когорте. Так, создание объединенной когорты трех предприятий атомной отрасли в рамках Отраслевого медико-дозиметрического регистра (ОМДР) путем добавления к основной когорте персонала ПО «Маяк» работников, нанятых на производство в последующие годы и когорты ОМДР вместе с персоналом СХК и ГХК [15, 16] увеличивают численность объединенной когорты, но в то же время при этом уменьшается средняя доза и в результате статистическая мощность объединенной когорты ОМДР для оценки риска, наоборот, уменьшается по отношению к таковой для когорты только персонала ПО «Маяк».

Когорта ликвидаторов радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. [14] не обладает достаточной статистической мощностью для радиационно-эпидемиологических оценок риска заболевания солидными раками по прошествии 30 лет вследствие недостаточного времени наблюдения за когортой, см. рисунок. В таблице и на рисунке данные для этой когорты приведены как для всей когорты в целом, так и для «облученной» группы, выделенной по дозовой границе 94 мЗв [14]. И только при пожизненном наблюдении за этой когортой могут быть получены достоверные результаты. К этому следует добавить, что к публикациям результатов исследований прежних лет по оценкам риска для этой когорты следует относиться весьма критически, т.к. специалисты, работавшие в атомной промышленности и командированные для ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, имели свою дозовую историю в период работы на основных производствах.

Долгое время она индивидуально не учитывалась и только в последние годы сотрудникам ФМБЦ им. А.И. Бурназяна удалось выстроить полную картину накопления дозы за время работы на базовых предприятиях большой группы профессиональных работников, одновременно соединив эти данные с дозой, полученной ими при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 г. [20].

Вследствие этого отдельные результаты оценок радиационного риска в ряде прежних публикаций, основанных только на дозе, полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, являются некорректными. Особенно это относится к алгоритму выделения контрольной группы по дозовому принципу. Отсутствие у определенной части людей из этой когорты данных о предшествующей дозовой истории влекло некорректное отнесение отдельных людей из этой когорты в «необлученную» группу [14], в то время как суммарная накопленная доза оказывалась высокой и не удовлетворяла условиям отнесения этих людей к данной группе по дозовому критерию. И можно было говорить не об оценке радиационного риска, а только «о некоторой корреляции» наблюдаемых эффектов с чернойбыльской дозой.

Когорты, сведения о которых приведены в публикациях до 2005 г., не обладают достаточной статистической мощностью для получения достоверной оценки риска заболевания солидными раками. В то же время, при пожизненном наблюдении за этими когортами (см. работу [17], с параметрами близкими к данному условию), как следует из рисунка, может быть получена оценка радиационного риска с уровнем значимости, близким к 90 %.

Для лейкозов радиационно-зависимых нозологий (без хронического лимфолейкоза – ХЛЛ) могут также быть проведены оценки, подобные тому, как это сделано для солидных раков. Оценка показывает, что граница детектируемости лейкозов проходит, в первом приближении, примерно на два порядка ниже соответствующей границы для солидных раков. Она лишь немного отклоняется от зависимости, обратной квадрату дозы, в области доз, близких к 1000 мГр, и почти все рассмотренные когорты являются статистически обусловленными для оценки радиационного риска заболевания лейкозами [9]. Единственное, о чем необходимо упомянуть, оценки приведенной численности когорт для этого случая также подвергнутся некоторой деформации в соответствии с поправкой (21) из-за иного значения латентного периода для лейкозов.

Как уже упоминалось, основной задачей РЭИ является установление ЗДЭ для рассматриваемых источников риска в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости по результатам РЭИ и имеющимся результатам медико-биологических исследований.

Коэффициенты риска, полученные по результатам РЭИ на большом возрастном интервале, в частности, на всей ожидаемой продолжительности жизни, имеют весьма ограниченное применение. Они характеризуют проявление радиологических эффектов в данной кон-

кретной ситуации, для данной конкретной когорты, но не могут быть напрямую перенесены на другие когорты с возможным другим возрастным составом и (или) другими ограниченными интервалами возрастов.

В любом случае принципиально важным является вопрос о степени зависимости коэффициентов радиационного риска от спонтанных канцерогенных эффектов. Для конкретного вида радиогенного рака эта зависимость может быть мультипликативной, аддитивной или смешанной. От ответа на этот вопрос зависит установление обоснованных ЗДЭ.

Перспектива получения новых результатов на когорте Отраслевого медико-дозиметрического регистра

Одним из наиболее значимых научных результатов в области радиационной эпидемиологии, на наш взгляд, может быть получен в плане разработки модели радиационного риска на базе когорты ОМДР (или субкогорты работников ПО «Маяк») при углубленном исследовании индивидуализированных данных регистра с введением в рассмотрение параметра времени (подразумевается и учет погодной динамики накопления дозы и индивидуального времени регистрации онкологического заболевания). Алгоритм подобного исследования ранее был опубликован в работе [21], что позволило оценить динамические характеристики повышенного уровня радиационно-обусловленных случаев заболевания лейкозами и выявить феномен так называемых «ранних лейкозов», которые при высоких дозах наступают в первые 5 лет после начала облучения [22, 23].

В прогнозных оценках радиогенного риска для персонала опасных производств и населения России в отсутствие отечественных разработок используются модели ЗДЭ, предложенные международными (МКРЗ, НКДАР ООН) и некоторыми зарубежными национальными организациями (как правило, США: BEIR VI, VII; EPA). По разным причинам применение этих моделей ЗДЭ на территории России нельзя признать достаточно обоснованным. Например, модели EPA и BEIR VII разработаны для применения на территории США. В других моделях некоторые коэффициенты получены усреднением по когортам разных стран, и может быть подвергнута критике сама процедура формирования вида ЗДЭ. Именно по этим причинам, в частности, была предпринята попытка разработать отечественную модель ЗДЭ для оценки риска от воздействия радона [24], а в 2015 г. был разработан еще один вариант модели ЗДЭ для ИИ.

Заключение

Преодоление существующих проблем и улучшение наших количественных представлений о ЗДЭ для ИИ может быть осуществлено путем совместного анализа результатов уже выполненных РЭИ и (или) возможных будущих РЭИ и радиобиологических исследований.

В этом плане очень перспективными является проведение РЭИ на когортах персонала ПО «Маяк» или

ОМДР в целом и включение в совместный анализ их результатов.

При планировании новых РЭИ и совместных анализов, целью которых является уточнение наших знаний о ЗДЭ в нужных форме и качестве, требуется исходить из следующих положений:

1. Необходимо ставить задачу определения ЗДЭ от возраста облучения и возраста пациента типа по-возрастных коэффициентов заболеваемости (смертности); если по разным причинам (недостаток данных, малая статистика и т.п.) возможно получить только интегральные по возрасту зависимости типа значения ERR или EAR в единицах Gr^{-1} или Zv^{-1} , то результаты таких РЭИ мало пригодны для прогнозных оценок риска на других популяциях и их сравнения.
2. При планировании новых РЭИ необходимо с использованием приведенного алгоритма проверить возможность статистического обоснования ожидаемых результатов.
3. При проведении РЭИ на когорте с вариантом длительного (хронического) облучения исследуемой когорты людей (например, когорта персонала ПО «Маяк» или ОМДР) следует ставить задачу моделирования ЗДЭ для разового воздействия, учитывая строгую математическую связь между ЗДЭ для разового и хронического воздействий. Интегральная по возрасту облучения ЗДЭ менее полезна для получения прогнозной и сравнительной оценки риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахманин Ю.А., Демин В.Ф., Иванов С.И. Общий подход к оценке, сравнению и нормированию риска здоровью человека от разных источников вреда // Вестник РАМН. 2006. № 4. С. 5–8.
2. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 1. С. 77–89.
3. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRVII). – Washington DC: National Academy Press. 2005. 710 p.
4. Shigematsu I. The 2000 Sievert Lecture – Lessons from Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki // Health Phys. 2000. Vol. 79. № 3. P. 234–241.
5. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. – April 2011, Washington DC: U.S. EPA. 2011. 164 p.
6. Gonzales A.G. The Sievert Lecture. Int. Radiat. Prot. Assiat. 11th Int. Congress. Madrid, Spain, 23–28 May. 2004. URL: <http://irpa11.irpa.net/pdfs/pp0-2.pdf>.
7. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. – UN, New York. 2008. 310 p.
8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. Москва. 2015. URL: www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf.
9. Соловьев В.Ю. Математические методы и модели в аварийной дозиметрии, радиационной медицине и радиационной эпидемиологии. – М.: Изд-во ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2016. 120 с.

10. Cardis E., Wjheid M., Blettner M., et al. Cancer risk following low doses of ionizing radiation – a retrospective cohort study in 15 countries // *Brit. Med. J.* 2005. Vol. 331. P. 77–80.
11. Freser P., Carpenter L., Maconochie K. et al. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1986 // *Brit. J. Cancer.* 1993. P. 615–624.
12. Howe G., Zablotska L.B., Fix J.J. Analysis of the mortality experience among U.S. nuclear power workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. P. 517–526.
13. Cardis E., Gilbert E., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // *Radiat. Res.* 1995. Vol. 142. P. 724–732.
14. Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А. и соавт. Анализ смертности ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по данным Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) за период наблюдения 1992–2010 годы // *Радиация и риск.* 2013. Т. 22. № 2. С. 35–51.
15. Pyin L.A., Kiselev M.F., Panfilov A.P. et al. Medical Dosimetric Registry of Russian atomic industry employees: current status and perspectives // *Int. J. Low Radiation.* 2006. Vol. 2. № 3/4. P. 207–217.
16. Ильин Л.А., Иванов А.А., Кочетков О.А. и соавт. Техногенное облучение и безопасность человека. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: ИздАТ. 2006. 303 с.
17. Richardson D.B., Cardis E., Daniel R.D. et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ.* 2015. P. 351. DOI: 10.1136/bmj.h5359 (Published 20 October 2015).
18. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В. и соавт. Характеристика когорты работников атомного предприятия ПО «Маяк» // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1998. Т. 43. № 6. С. 43–57.
19. Шильникова Н.С., Престон Д.Л., Кошурникова Н.А., Окатенко П.В. Сравнительный анализ лейкемии в когортах рабочих ПО «Маяк» и среди лиц, подвергшихся воздействию излучения при атомном взрыве в Хиросиме и Нагасаки // В сб. «Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов». – М.: ИздАТ. 1996. Т. 2. С. 115–120.
20. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Бирюков А.П., Прохорова О.Н. Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 3. С. 62–67.
21. Соловьев В.Ю., Семенов В.Г., Кравченко М.В., Кошурникова Н.А. Метод анализа информации медико-дозиметрических регистров для оценки выхода онкологической смертности, потенциально индуцированной облучением // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2004. Т. 49. № 1. С. 45–52.
22. Soloviev V.Yu., Semenov V.G., Koshurnikova N.A. et al. “Early” leukemia effect in prolonged exposure with high doses // *Int. J. Low Radiation.* 2006. Vol. 2. № 3/4. P. 275–284.
23. Соловьев В.Ю., Семенов В.Г., Кошурникова Н.А. Эффект «ранних» лейкозов при хроническом облучении в высоких дозах // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2007. Т. 47. № 6. С. 701–706.
24. Демин В.Ф., Жуковский М.В., Киселев С.М. Методика оценки риска от воздействия радона на здоровье человека // *Гигиена и санитария.* 2014. № 5. С. 64–69.
- Для цитирования:** Демин В.Ф., Бирюков А.П., Забелин М.В., Соловьев В.Ю. Проблемы установления зависимости доза – эффект для радиационного канцерогенеза // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 19–27. DOI: 10.12737/article_5b168903913783.42898182

DOI: 10.12737/article_5b168903913783.42898182

Problems of Identifying Dose – Effect Dependence for Radiation Carcinogenesis

V.F. Demin¹, A.P. Biryukov², M.V. Zabelin³, V.Yu. Soloviev²

1. National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia. E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

3. Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

V.F. Demin – Leading Researcher, Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Assoc. Prof.; A.P. Biryukov – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Prof.; M.V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof.; V.Yu. Soloviev – Senior Researcher, Head of Lab., Dr. Sc. Biol., PhD Tech.

Abstract

Purpose: Analysis of actual unresolved problems in the field of radiation epidemiology associated with establishing the dose-effect relationship (DER).

Material and methods: The problem of establishing DER for ionizing radiation (IR) for the prognostic risk assessment based on the results of the performed biological and epidemiological studies is considered. The main characteristics of the cohorts, on which the epidemiological study (ES) was conducted, were analyzed. An algorithm is proposed for analyzing the statistical power of a real cohort in the plane with parameters accumulated dose – cohort strength, adjusted for the average duration of the cohort monitoring.

Results: It is shown that among all the analyzed cohorts the following ones respond the criterion of lifetime detection of radiation solid cancers with the 95 % confidence: the victims of the atomic bombing of Japanese cities (LSS), personnel of the Mayak Plant, members of the Branch Medical Dosimetric Register (BMDR). Limitation of the observation period to 30 year dramatically reduces the statistical power of the ES observed effects.

Overcoming of existing problems and improvement of quantitative presentation of the DER for IR can be achieved by a joint analysis of the results of already performed ES and (or) possible future ES. In this regard, it is very promising to carry out ES on the cohort of the Mayak personnel or BMDR as a whole.

Conclusion: When planning new ESs and joint analyzes, the purpose of which is to improve our knowledge of DER in the required form and quality, one should proceed from the following provisions:

- it is necessary to set the task for ES and, accordingly, for the construction of the DER model as a function of an age of exposure and an age of the oncological disease for a single exposure, taking into account the strict mathematical relationship between such dependencies of DER for single and extended impacts;
- at the initial stage of the ES it is necessary, with the proposed algorithm, to verify the possibility of a statistical justification of the expected ES results.

Averaged DER over the age of exposure is little suitable for predictive and comparative risk assessment.

Key words: radiation epidemiology, dose, radiation risk, cohort, morbidity, mortality, solid cancer, leukemia, statistical power

REFERENCES

1. Rakhmanin YuA, Demin VF, Ivanov SI. General approach to the assessment, comparison and normalization of the risk to human health from various sources of harm. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(4):5-8. Russian.
2. Demin VF, Zakharchenko IE. The risk of exposure to ionizing radiation and other harmful factors on human health: assessment methods and practical application. *Radiat Biology. Radioecology*. 2012;52(1):77-89. Russian.
3. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRVII). Washington DC: National Academy Press. 2005.
4. Shigematsu I. The 2000 Sievert Lecture – Lessons from Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys*. 2000;79(3):234-41.
5. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. April 2011, U.S. EPA, Washington DC. 2011.
6. Gonzales AG. The Sievert Lecture. *Int. Radiat. Prot. Assotiat*. 11th Int. Congress. Madrid, Spain; 2004 May 23–28; 2004. Available from: <http://irpa11.irpa.net/pdfs/pp0-2.pdf>.
7. UNSCEAR 2006 Report. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. UN, New York. 2008.
8. Cancer in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by AD Kaprin, VV Starinskij, GV Petrova. Herzen Moscow Scientific Oncological Institute; 2015. Available from: www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf.
9. Soloviev VYu. Mathematical methods and models in emergency dosimetry, radiation medicine and radiation epidemiology. Moscow: State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 2016. Russian.
10. Cardis E, Wijheid M, Blettner M, et al. Cancer Risk Following Low Doses of Ionizing Radiation – a Retrospective Cohort Study in 15 Countries. *Brit Med J*. 2005;331:77-80.
11. Freser P, Carpenter L, Maconochie E, et al. Cancer Mortality and Morbidity in Employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–1986. *Brit J Cancer*. 1993;615-24.
12. Howe G, Zablotska LB, Fix JJ. Analysis of the Mortality Experience among U.S. Nuclear Power Workers after Chronic Low-Dose Exposure to Ionizing Radiation. *Radiat Res*. 2004;(162):517-26.
13. Cardis E, Gilbert E, Carpenter L, et al. Effects of Low Doses and Low Dose Rates of External Ionizing Radiation: Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers in Three Countries. *Radiat Res*. 1995;142:724-32.
14. Gorskiy AI, Maksyutov MA, Tumanov KA, et al. Analysis of mortality of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident according to the data of the National Radiation and Epidemiological Register for the observation period 1992–2010. *Radiation and Risk*. 2013;22(2):35-51. Russian.
15. Ilyin LA, Kiselev MF, Panfilov AP, et al. Medical Dosimetric Registry of Russian atomic industry employees: current status and perspectives. *Int J Low Radiation*. 2006;2(3/4):207-17.
16. Ilyin LA, Ivanov AA, Kochetkov OA, et al. Technogenic Exposure and Human Safety. Ed. by LA Ilyin. Moscow: IzdAT. 2006. Russian.
17. Richardson DB, Cardis E, Daniel RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *Brit Med J*. 2015;351. DOI: 10.1136/bmj.h5359.
18. Koshurnikova NA, Shilnikova NS, Okatenko PV, et al. Cohort characteristics of Mayak Plant personnel. *Med Radiol Radiat Safety*. 1998;43(6):43-57. Russian.
19. Shilnikova NS, Preston DA, Koshurnikova NA, Okatenko PV. Comparative analysis of leukemia in the cohorts of Mayak workers and among those exposed to radiation in the atomic explosion in Hiroshima and Nagasaki. In: Chronic radiation exposure: risk of long-term effects. Moscow: IzdAT. 1996;2:115-20. Russian.
20. Tukov AR, Shafranski IL, Biryukov AP, Prokhorova ON. The branch register of exposed persons in the Chernobyl accident. *Med Radiol Radiat Safety*. 2016;61(3):62-7. Russian.
21. Soloviev VYu, Semenov VG, Kravchenko MV, Koshurnikova NA. The method of analyzing the information of medical dosimetry registers for estimating the yield of cancer-related mortality potentially induced by radiation. *Med Radiol Radiat Safety*. 2004;49(1):45-52. Russian.
22. Soloviev VYu, Semenov VG, Koshurnikova NA, et al. “Early” Leukemia Effect in Prolonged Exposure with High Doses. *Int J Low Radiation*. 2006;2(3/4):275-84.
23. Soloviev VYu, Semenov VG, Koshurnikova NA. “Early” leukemia effect in prolonged exposure with high doses. *Radiat Biology Radioecology*. 2007;47(6):701-6. Russian.
24. Demin VF, Zhukovski MV, Kiselev SM. Method of human health risk assessment of radon exposure. *Gygiena and Sanitaria*. 2014;(5):64-69. Russian.

For citation: Demin VF, Biryukov AP, Zabelin MV, Soloviev VYu. Problems of Identifying Dose – Effect Dependence for Radiation Carcinogenesis. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):19-27. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b168903913783.42898182

Ю.Г. Григорьев**ОТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО СМОГА ДО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ХАОСА.
К ОЦЕНКЕ ОПАСНОСТИ МОБИЛЬНОЙ СВЯЗИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

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

Ю.Г. Григорьев – в.н.с., проф., д.м.н., зам. председателя Научного комитета по радиобиологии РАН, президент Российского комитета по защите от неионизирующих излучений, член Консультативного комитета ВОЗ по международной программе «ЭМП и здоровье населения», член Международной Комиссии по электромагнитной безопасности (ICMS)

Реферат

За последние 25 лет произошло глобальное изменение электромагнитной обстановки на Земле, связанное с широчайшим использованием беспроводной связи населением, что значительно изменило ситуацию искусственного электромагнитного загрязнения внешней среды и методологию оценки рисков для здоровья всех групп населения.

В этих сложных условиях, тем не менее, многие авторы в своих заключениях пренебрегают установленными в радиобиологии представлениями при оценке опасности воздействия электромагнитных излучений сверхвысоких частот (ЭМИ СВЧ), что связано, например, с понятиями критического органа или критической системы, возможностями накопления неблагоприятных эффектов и формированием остаточного ущерба (отдаленные последствия). Почти ежедневное облучение ЭМИ СВЧ головного мозга не привлекает их внимания.

В работе использованы классические радиобиологические подходы для оценки опасности электромагнитных излучений микроволнового диапазона низких нетепловых интенсивностей, в т.ч. мобильной связи для населения и представлены некоторые данные по отрицательному влиянию на здоровье населения, включая детей – пользователей сотовых телефонов (СТ). На конкретных примерах рассмотрены факты относительного увеличения риска развития опухолей мозга после длительного периода активного использования сотовых телефонов. Во многих странах существует полное пренебрежение принципом предосторожности, предложенным ВОЗ. Впервые за весь период цивилизации дети включены в группу риска. Рекомендации Международного агентства по исследованию рака (МАИР) игнорируются.

Еще до эры развития мобильной связи существовали значительные различия в подходах к разработке допустимых доз для ЭМИ СВЧ, но до настоящего времени продолжают дискуссии о возможном неблагоприятном биологическом воздействии этих излучений нетеплового низкого уровня. В то же время можно отметить и положительную тенденцию, связанную с тем, что почти все ведущие страны Европы уже адекватно оценивают реальную опасность СТ и имеют свои еще более жесткие нормативы, чем в России (Австрия, Франция, Италия и др.).

В то же время мы наблюдаем замалчивание некоторыми учеными и важными чиновниками многих странах возможной опасности для населения от ЭМИ мобильной связи. Как факт, принимаются противоположные решения о профилактике и защите населения, включая детей. В настоящее время современная ситуация может быть охарактеризована как электромагнитный хаос в среде обитания населения. По нашему мнению, в условиях существующего электромагнитного хаоса необходимо сообщить населению, что мобильная связь в отсутствие самоограничения может быть опасна для здоровья. Население должно иметь независимый выбор вида и режима использования мобильной связи. Этот выбор – его добровольный риск.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, СВЧ, мобильные телефоны, стандарты, опухоли мозга, дети в группе риска, электромагнитный хаос, добровольный риск

Поступила: 20.10.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Ранее, до появления мобильной связи, техногенное загрязнение окружающей среды получило «безопасное» имя «электромагнитный смог». Техногенное присутствие электромагнитного излучения (ЭМИ) мало волновало ученых, к этому безразлично относилось население. Первоначально источниками были различные радиостанции, эмиссия от космических объектов, бытовые приборы, включая СВЧ печи. Специальное внимание было обращено к радарным станциям. Население, живущее около аэропортов, иногда облучалось ЭМИ с превышением допустимых уровней, но это временно допускалось, а гигиенические службы быстро принимали эффективные меры защиты.

В 1960-х гг. с развитием телевидения и радиосети в СССР возникла практическая потребность гарантировать безопасность населения в условиях, когда относительно более мощные источники электромагнитных излучений были расположены на границе или на территории жилых зданий. Возникла необходимость в разработке нормативных уровней, безопасных для населения. Для создания научной базы при разработке

временных нормативов были проведены уникальные хронические эксперименты под руководством академика М.Г. Шандалы [1, 2]. С использованием низких нетепловых уровней ЭМИ СВЧ были получены очень ценные результаты, которые позволили установить в 1984 г. жесткие предельно допустимые уровни (ПДУ) для населения, равные 10 мкВт/см². Кроме того, были изучены материалы по морфологическим изменениям в коре головного мозга и условно-рефлекторной деятельности мелких лабораторных животных и кроликов, по биохимическим нарушениям в разных тканях, по изменению иммунологического статуса у животных и их репродуктивной способности с использованием различных методик при длительном воздействии ЭМИ СВЧ. Проанализированы также данные отрицательного влияния на здоровье населения, включая детей – пользователей мобильной связи. Рассмотрено возможное развитие опухолей мозга, представлены различные подходы к определению допустимых уровней ЭМИ СВЧ. Были использованы классические радиобиологические критерии для оценки опасности ЭМИ СВЧ мобильной связи для населения.

В настоящее время вследствие использования со-товой связи осуществляется принудительное круглосуточное тотальное облучение всех групп населения электромагнитным излучением сверхвысоких частот от базовых станций (БС) и Wi-Fi. Пользователи сотовых телефонов впервые за весь период цивилизации добровольно подвергают электромагнитному облучению свой головной мозг.

Таким образом, возникает новая электромагнитная обстановка в окружающей среде. Сложилась ситуация глобального пожизненного облучения населения электромагнитным излучением сверхвысоких частот. Пренебрежение к электромагнитному смогу в прошлом теперь привело к противоположным оценкам электромагнитной опасности для населения, сложилась ситуация, которая может быть охарактеризована, как электромагнитный хаос в окружающей среде.

Принципиальные различия в вопросах нормирования ЭМИ СВЧ и попытки гармонизации стандартов

Еще до эры развития мобильной связи появились существенные различия в подходах разработки ПДУ для ЭМИ СВЧ между учеными США и ICNIRP, с одной стороны, и учеными СССР и их союзниками – демократическими странами (Чехословакия, Венгрия, Болгария и включая Китай). Первая группа ученых считала, что только тепловой уровень ЭМИ СВЧ может быть биологически активным. Вторая группа ученых исходила из значимости нетеплового биологического действия этого излучения более низкого уровня. В результате было установлено два уровня ПДУ: 10 мкВт/см² (СССР) и 1000 мкВт/см² (США и ICNIRP). Различия в стандартах между СССР и США были существенны. Учитывая это, была создана советско-американская группа экспертов. Однако не было достигнуто согласие о главном критерии нормирова-

ния – остались разногласия в отношении теплового и нетеплового механизма действия ЭМИ СВЧ.

Были созданы различные комиссии, проведены многочисленные международные встречи, круглые столы, неофициальные форумы, которые завершались признанием только теплового механизма действия ЭМИ СВЧ. Эта точка зрения была активно поддержана промышленностью. Консультативный комитет ВОЗ, ICNIRP, IEEE, ANSI защищали только одну концепцию – тепловые эффекты. Однако теперь основанные на этих позициях Консультативный комитет ВОЗ, ICNIRP, IEEE стали научными банкротами. На это указывает решение Еврокомиссии IP/11/704 (2011) с требованием, чтобы стандарты были пересмотрены. Больше чем 25 стран, признав возможность нетеплового механизма действия ЭМИ СВЧ на население, приняли более строгие стандарты, чем были установлены в СССР/России – Бельгия, Бразилия, Испания, Израиль, Италия, Канада, Великобритания и др. страны (см. рис. 1).

Необходимо обратить внимание, что приведенные нормативы имеют отношение, прежде всего, к базовым станциям, в то время как при использовании СТ головной мозг стал критическим органом. В этих сложных условиях многие специалисты пренебрегают такими радиобиологическими концепциями, как понятие критического органа или критической системы, возможность накопления неблагоприятных эффектов, остаточный ущерб (отдаленные последствия). Почти ежедневное облучение ЭМИ СВЧ головного мозга не привлекало внимание ученых и гигиенистов. Во многих странах существует полное пренебрежение принципом предосторожности, предложенным ВОЗ [3]. Дети впервые за весь период цивилизации включены в группу риска [4–7],

Не принимаются во внимание главные радиобиологические аргументы, чтобы обоснованно оценить опасности мобильной связи для населения. Это проис-

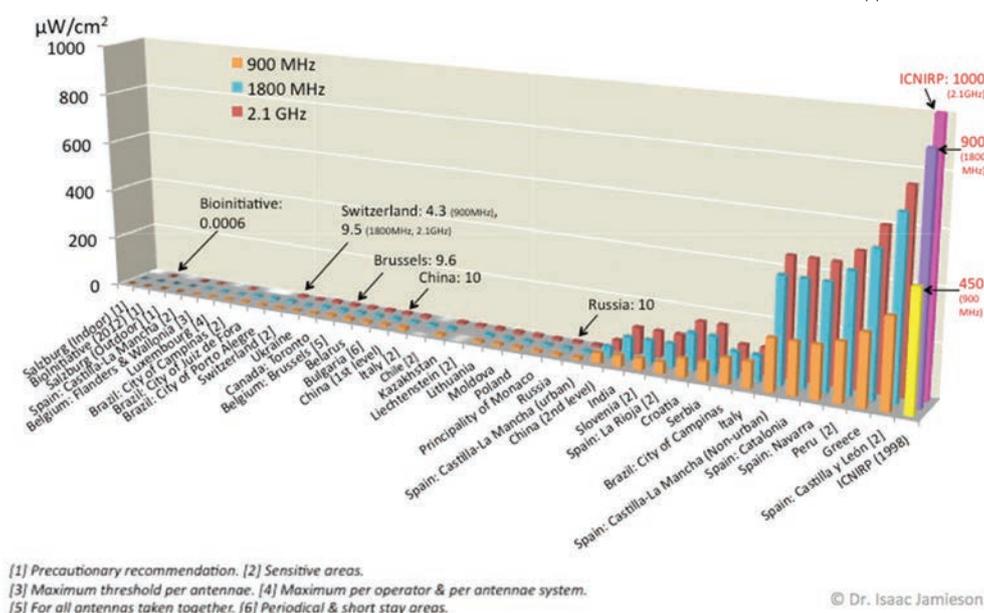


Рис. 1. Предельно допустимые уровни для ЭМП РЧ в разных странах мира. График составлен Jamieson I. с участием автора статьи // Changing perspectives – Improving lives. European Economic and Social Committee, Brussels, Belgium, November, 4, 2014

ходит на фоне периодически появляющихся публикаций, что мобильная связь не опасна для здоровья населения. Однако этого было недостаточно. Делаются попытки утверждать, что мобильная связь не может оказывать отрицательное воздействие на детей. Например, это опубликовано в специальной брошюре Промышленного форума ММФ в 2008 г. [8].

В России Ю.Г. Григорьевым и Н.И. Хорсевой с 2006 г. и по сей день при отсутствии полной финансовой поддержки проводится многолетнее психофизиологическое обследование школьников – пользователей мобильных телефонов, [5]. Это единственное в мире научное исследование, которое проводится в данный период времени. Полученные предварительные результаты показывают, что СТ могут влиять на когнитивные функции школьников [5].

В настоящее время увеличение техногенного электромагнитного фона окружающей среды происходит в геометрической прогрессии и, прежде всего, за счет базовых станций. Переход к стандарту G5 будет вести к дальнейшему значительному увеличению числа БС и дополнительному облучению. Стандарт G5 предполагает использование для БС высоких частот – 24–26 ГГц и выше (миллиметровый диапазон ЭМИ). Антенны стандарта G5 запланировано устанавливать в жилых домах, в школах. Согласно информации из США, только в Калифорнии планируется установить до 50 тыс. новых БС, основанных на работе с использованием ЭМИ СВЧ миллиметрового диапазона [9]. В 2017 г. была подписана декларация мирового научного сообщества с рекомендацией должностным лицам в Европейском Союзе (ЕС) наложить мораторий на развертывание сети G5, пока потенциал риска для здоровья населения полностью не будет оценен независимыми от промышленности учеными.

Таким образом, сегодня имеется круглосуточное и пожизненное тотальное облучение ЭМИ СВЧ всего населения как с различными частотами, так и с широким спектром модуляций. В перспективе ожидается резкое повышение уровня этого воздействия.

Сотовые телефоны

Сотовый телефон (СТ) – это особый вид излучателя. СТ – это открытые источники электромагнитной радиации, которые являются доступными для всех групп населения. СТ могут быть куплены почти в любом магазине населением различного возраста, включая подростков и родителей для своих маленьких детей.

При использовании СТ происходит локальное облучение мозга и воспринимающих нервных структур рецепторов слуха и вестибулярного аппарата, которые находятся во внутреннем ухе непосредственно «под лучом». Впервые за весь период цивилизации головной мозг стал критическим органом, тогда как ранее головной мозг человека не подвергался облучению ЭМИ СВЧ.

Разнообразие портативных телефонов и других гаджетов приводят к безудержному использованию СТ

как взрослым населением, так и детьми. Предлагаемые «выгодные» тарифы направлены на увеличение продолжительности разговора по СТ, что приводит к увеличению поглощенной дозы облучения головного мозга.

Пока наиболее доступные принципы защиты не овладели сознанием населения, а именно защиты временем и расстоянием. Это означает, что надо меньше говорить по СТ, беседа должна быть короткая и деловая. Если возможно, необходимо держать СТ далеко от уха или использовать гарнитуру, которая увеличивает расстояние между излучателем телефона и ухом пользователя.

Иногда мы видим подтасовку выводов. Например, делается попытка изучить неблагоприятные эффекты от электромагнитной радиации БС. Интенсивность ЭМИ БС чрезвычайно низкая, кроме того, имеется много других факторов, одновременно воздействующих на население. Достоверные результаты не получены, но делается общий вывод, что **мобильная связь безопасна**, тогда как на самом деле безопасны БС. Авторы забывают, что кроме БС существуют СТ как опасный источник ЭМИ. Фактически имеет место подмена значения результатов, а публикуемые выводы выгодны для промышленности.

До сих пор некоторые специалисты представляют в школы свои не проверенные и, тем более, не сертифицированные «изобретения», характеризуя их как эффективные способы защиты (различные наклейки, чехлы, и др.), с рекомендацией относительно того, что приобретая эти элементы защиты дети могут использовать СТ не ограничивая себя, т.к. эти телефоны якобы становятся безопасными. Данную ситуацию можно считать аморальной, т.к. она ведет к использованию СТ детьми без ограничений.

Двадцать пять лет назад, когда эра сотовой связи только начиналась, техногенное загрязнение окружающей среды хорошо прогнозировалось, имелись нормативные документы. Концепция теплового воздействия ЭМИ СВЧ была принята ВОЗ, ICNIRP и в США как аксиома. Эта ситуация была характеризована как безвредный электромагнитный смог. Теперь, 25 годами позже, эта ситуация может быть охарактеризована как электромагнитный хаос. Она должна быть осознана научным сообществом и правительственными кругами. Фактически, это – «электромагнитное беззаконие», связанное с глобальным электромагнитным загрязнением окружающей среды.

Ясно, что научное сообщество и здравоохранение не были подготовлены к эпохальному изменению среды проживания населения мира, которое непосредственно связано с постоянным сочетанным воздействием ЭМИ СВЧ на население, включая детей. Это – тотальное облучение всего тела от БС и локальное воздействие на мозг. Мы можем характеризовать эту ситуацию как глобальный и бесконтрольный эксперимент над населением [10]. Фактически все находится в состоянии ожидания развития неблагоприятных про-

явлений у населения в результате бесконтрольного использования сотовой связи.

Можно считать, что период ожидания уже прошел. Учитывая накопленные данные о развитии опухолей мозга у пользователей СТ, с точки зрения радиобиолога можно заключить, что это есть ожидаемое проявление отдаленных последствий, специфическое для воздействия ЭМИ мобильной связи. Это можно считать уже доказанным с достаточно высокой достоверностью.

За прошедшие десять последних лет среди мирового сообщества проводилось активное обсуждение относительно возможности развития отдаленных последствий от воздействия ЭМИ, в частности, рака головного мозга среди пользователей СТ. Множество международных организаций до сих пор имеют точку зрения, что для этого нет абсолютных доказательств. В то же время Международное агентство по исследованию рака (IARC), входящее в структуру ВОЗ, издало в мае 2011 г. официальное сообщение для печати, в котором ЭМИ СВЧ сотовых телефонов отнесено к промоторам опухолей головного мозга по группе 2В, в частности, глиомы мозга [11]. К сожалению, на заседании Консультативного комитета ВОЗ по международной программе «ЭМП и здоровье населения» в 2011–2012 гг., членом которого является автор уже 20 лет, большинством активно формировалось мнение, что у IARC пока не имеется достаточных данных для этого решения.

Конечно, наиболее часто отрицательное мнение относительно этой проблемы формируется под влиянием владельцев промышленности и их финансовых интересов. К сожалению, многие ученые участвуют в лоббировании этих интересов. В результате сформировался мировой синдикат лоббирования интересов промышленности. Была создана система постоянной финансовой поддержки, которая предотвращала появление объективной информации для населения относительно возможных неблагоприятных эффектов ЭМИ СВЧ.

Группа шведских ученых во главе с Hardell в течение более 15 лет проводила комплекс эпидемиологических исследований по оценке развития опухолей головного мозга у пользователей СТ. Авторы получили увеличение риска развития этих опухолей у пользователей СТ с латентным периодом 10 лет и риском от 1,3 до 1,8. Был отмечен увеличенный риск развития астроцитомы и акустической невромы на ипсилатеральной стороне головного мозга. Показано, что риск развития мозговых опухолей увеличивается до 5 раз у людей, которые начали постоянно использовать СТ в возрасте 8–10 лет. При этом развитие опухоли зависело от продолжительности использования СТ. Hardell et al. считают необходимым классифицировать ЭМИ СВЧ сотовых телефонов по группе 1 как канцерогенный фактор для человека [12].

В начале 2016 г. были изданы обобщенные данные эпидемиологических наблюдений в США на основе материалов Национального института рака (NCI), национальной программы регистрации рака (NPCR) и

эпидемиологической программы наблюдения (SER) на протяжении 10 лет. Было сделано заключение об увеличении частоты развития опухолей головного мозга у населения США различных возрастных групп в течение 2000–2010 гг. Авторы этих материалов полагают, что это увеличение было существенно обусловлено использованием мобильной связи [13].

В мае 2016 г. было опубликовано сообщение о результатах крупномасштабного эксперимента, проведенного в США по национальной программе токсикологии (Microwave News, May 2016; <http://bit.ly/WSJsaferemr>). Сообщение было представлено Национальным институтом здоровья окружающей среды (NIHNS, США). В течение 18 лет, начиная с 1999 г., проводилась разработка научной программы этого эксперимента. Было принято решение о независимой форме финансирования, была создана соответствующая экспериментальная база и, наконец, двухлетний эксперимент начал выполняться. Эта программа финансировалась правительством США, стоимость этого эксперимента составляла 25 млн долларов.

Крыс облучали ЭМИ СВЧ каждые 10 мин с 10-минутным перерывом в течение 18 ч в сутки в течение двух лет. В качестве облучателей использовали два стандарта сотовых телефонов GSM и CDMA. Частота сигнала ЭМИ была равна 900 МГц. В эксперименте четыре группы крыс: три опытные по 180 шт. и одна группа – «ложный контроль» – 90 крыс. Было выбрано три величины удельной поглощенной энергии ЭМИ 1,5; 3 и 6 Вт/кг, которые не вызывали нагрев тканей, т.е. исключался тепловой эффект. Это исследование показало статистически существенное увеличение частоты развития рака среди опытных крыс в течение двухлетнего облучения (опухоль развилась у 30 из 540 крыс). Очень важно отметить, что ни у одной из контрольных крыс не было развития опухолей любого типа.

Полученные результаты показали, что нетепловые уровни ЭМИ СВЧ при хроническом облучении могут привести к развитию опухолей в головном мозге пользователя СТ. Это заключение противоречит рекомендациям ICNIRP, которые рекомендуют допустимый уровень ЭМИ-облучения от для сотового телефона 2,0 Вт/кг. Таким образом, результаты этого уникального двухлетнего эксперимента увеличили надежность глобального заключения относительно возможного развития опухолей мозга у пользователей СТ.

Ранее был проанализирован риск развития так называемых соматических отдаленных эффектов при действии различных факторов, включая хронические эффекты ЭМИ СВЧ низкой нетепловой интенсивности [14]. Одной из причин для развития долгосрочных последствий этого типа может быть уменьшение компенсаторных резервов организма и, как следствие, ускоренное старение. Предыдущие исследования показали, что отдаленные неблагоприятные эффекты в результате длительного воздействия ЭМИ СВЧ могут быть выражены в заболеваемости важных систем организма (центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, иммунной и др.) и дополнительно влиять на

ухудшение общего здоровья. В других наблюдениях с длительным воздействием ЭМИ СВЧ было показано возможное сокращение продолжительности жизни [15, 16].

Существующая неопределенность относительно опасности для здоровья населения мобильной связи и глобальное ее распространение заставили более 200 ученых из 40 стран в мае 2016 г. представить ходатайство в ООН, ВОЗ и мировым лидерам с просьбой пересмотреть уровни безопасности ЭМИ СВЧ в свете недавних исследований и предупредить население о рисках, связанных с облучением ЭМИ СВЧ.

Заключение

Многие ученые и ответственные администраторы находятся в хаосе двойных стандартов: мобильная связь или потенциально опасна для населения или безопасна. В настоящее время отсутствует единый подход к оценке опасностей для здоровья воздействия ЭМИ СВЧ, связанного с мобильной связью. Имеется большой разброс величин ПДУ воздействия микроволновых электромагнитных излучений. Недооценена возможность развития долгосрочных неблагоприятных последствий. Технические решения по созданию новых типов беспроводной связи опережают научные исследования по оценке опасности для населения этих новых решений. При этом игнорируется принцип «не навреди» как в отношении размещения базовых станций, так и в отношении режимов использования СТ. Имеется тенденция максимально оснастить школы беспроводной связью, несмотря на наличие противоположной точки зрения и на протест большого числа ученых [17].

Продолжается глобальное распространение и безудержное использование сотовых терминалов всеми группами населения, включая детей, не учитывается, что портативный СТ – это открытый источник электромагнитной радиации, а критическим органом является головной мозг пользователя.

В условиях существующего электромагнитного хаоса необходимо довести до сведения всего населения, что мобильная связь в отсутствии самоограничения может быть опасна для здоровья, население должно иметь независимый выбор типа и режима использования сотовой связи. Необходимо разъяснить населению, что использование мобильной связи – это его «добровольный риск».

Мы должны, наконец, остановить электромагнитный хаос и обеспечить безопасность населения при использовании сотовой связи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шандала М.Г. Научные основы гигиенической оценки и регламентации физических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. 1989. № 10. С. 4–8.
2. Виноградов Г.И., Думанский Ю.Д. Изменение антигенных свойств тканей и аутоаллергические процессы при воздействии СВЧ-энергии // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1974. № 8. С. 76–79.
3. WHO. Precautionary Polies and Health Protection: Principles and Applications. Report on a WHO Workshop. 2001. 21 p.
4. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Сотовая связь и здоровье. Электромагнитная обстановка. Радиобиологические и гигиенические проблемы. Прогноз опасности. – М. 2013. 266 с.
5. Григорьев Ю.Г., Хорсева Н.И. Мобильная связь и здоровье населения. Оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками. Рекомендации детям и подросткам. – М.: Экономика. 2014. 230 с.
6. Markov M., Grigoriev Y. Protect children from EMF // Electromagnetic Biol. Med. 2015. Vol. 34. № 3. P. 251–256.
7. Григорьев Ю.Г., Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Хорсева Р.И. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 2. С. 39–46.
8. MMF (Mobil Manufactures Forum). View point, mobile phones and children. 2008. 48 p.
9. Moskowitz J. 5G wireless technology: millimeter wave health effects // Electromagnetic Radiat. Safety. 2017. P. 13–15.
10. Markov M., Grigoriev Y. Wi-Fi technology an uncontrolled experiment // NEXUS. 2013. October. P. 6–8.
11. IARC /A/ WHO. Classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. Press release No 208. 31 May. 2011. 3 p.
12. Hardell L., Vild H., Carlberg M. et al. Cell and cordless phone risk for glioma. Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997–2003 and 2007–2009 // Pathophysiology. 2014. DOI: 10.1016/j.pathophys.2014.10.001.
13. Gittleman H. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010 // Cancer. 2015. Vol. 121. № 1. P. 102–112.
14. Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Васин А.Л. К совершенствованию методологии нормирования электромагнитных полей радиочастот. // В сб.: «Ежегодник Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений 2003». – М.: АЛЛАНА. 2004. С. 108–150.
15. Никитина В.Н. Влияние модулированных электромагнитных полей на процессы старения организма // Труды международной конференции по судостроению. – СПб. 2004. С. 60–66.
16. Тягин Н.В. Клинические аспекты облучения СВЧ – диапазона. – Л.: Медицина. 1971. 121 с.
17. Reykjavik. The petition: Appeal on Wireless technology in schools. 2017.

Для цитирования: Григорьев Ю.Г. От электромагнитного смога до электромагнитного хаоса. К оценке опасности мобильной связи для здоровья населения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 3. С. 28–33.

DOI: 10.12737/article_5b168a752d92b1.01176625

From Electromagnetic Smog to Electromagnetic Chaos. To Evaluating the Hazards of Mobile Communication for Health of the Population

Yu.G. Grigoriev

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

Yu.G. Grigoriev – Leading Researcher, Dr. Sc. Med., Prof., the Deputy Chairman of the Scientific Council on Radiobiology of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian National Committee on Protection from Non-Ionizing Radiation, Member of the WHO Advisory Committee on the International Program «EMF and Public Health», a Member of the International Commission on Electromagnetic Safety (ICES)

Abstract

Over the past 25 years, there has been a global change in the electromagnetic environment on the Earth, associated with the widest use of wireless communications by the population, which significantly changed the situation of artificial electromagnetic pollution of the external environment and the methodology for assessing the health risks of all population groups.

In these difficult conditions, nevertheless, many authors in their conclusions neglect the views established in radiobiology in assessing the danger of exposure to electromagnetic radiation of ultrahigh frequencies (EMR microwave), which is associated, for example, with the notions of a critical organ or critical system, the possibility of accumulating adverse effects and the formation of residual damage (long-term consequences). Almost daily brain irradiation of the EMR of the microwave does not attract their attention.

The work uses classical radiobiological approaches to assess the danger of electromagnetic radiation in the microwave range of low non-thermal intensities, including mobile communication for the population and presents some data on the negative impact on public health, including children – mobile phone users. On specific examples, the facts of the relative increase in the risk of developing brain tumors after a long period of active use of cell phones are considered. In many countries, there is a complete disregard for the precautionary principle proposed by the WHO. Children for the first time in the entire period of civilization are included in the risk group. At the same time, in many countries there is a complete disregard for this principle and the recommendations of the International Agency for Research on Cancer (IARC) are ignored.

Even before the era of the development of mobile communications, there were significant differences in the approaches to developing acceptable doses for microwave EMR, but discussions on the possible adverse biological effects of non-thermal low levels of these emissions are still ongoing. At the same time, we can note a positive trend associated with the fact that almost all the leading countries of Europe are already correctly assessing the real danger of the MP and have their own more stringent regulations than in Russia (Austria, France, Italy etc.).

At the same time, we observe the silence of some scientists and important officials in many countries about the possible danger to the population of EMP mobile communications. As a fact, opposite decisions are made about the prevention and protection of the population, including children. At present, the current situation can be described as electromagnetic chaos in the habitat of the population. In our opinion, in the conditions of the existing electromagnetic chaos, it is necessary to inform the population that mobile communication in the absence of self-limitation can be dangerous to health. The population should have an independent choice of the type and the mode of mobile communication. This choice is his voluntary risk.

Key words: *electromagnetic radiation, microwave, mobile phones, standards, brain tumors, children in the group of risk, electromagnetic chaos, voluntary risk*

REFERENCES

1. Shandala MG. Scientific bases of a hygienic estimation and regulations of the physical factors of an environment. Hygiene and sanitary. 1980;10:4-8. Russian.
2. Vinogradov GI, Dumansky GI. Change antigens of properties of fabrics and auto-allergic processes at influence of microwave – energy. Bull Experim Biol Med. 1974;8:76-9. Russian.
3. WHO. Precautionary Poleis and Health Protection: Principles and Applications. Report on a WHO Workshop. 2001. 21 p.
4. Grigoriev YG, Grigoriev OA. Cellular communication and health. Electromagnetic conditions. Radiobiological and hygienic problems. The forecast of danger. Moscow. 2013. 266 p. Russian.
5. Grigoriev Y, Chorseva NI. Mobile communication and health of the population. An estimation of danger of application of mobile communication (connection) by children and teenagers. The recommendations to children and teenagers. Economy. 2014. 230 p. Russian.
6. Markov M, Grigoriev Y. Protect children from EMF. Electromagnetic Biol. Med. 2015;34(3):251-6. Russian.
7. Grigoriev YG, Samoylov AS, Bushmanov AY, Chorseva NI. Mobile communication and health of children: a problem third century. Medical radiology and radiating safety. 2017;62(2):39-46. Russian.
8. MMF (Mobil Manufactures Forum). View point, mobile phones and children. 2008. 48 p.
9. Moskowit J. 5G wireless technology: millimeter wave health effects. Electromagnetic Radiation Safety. August 7. 2017.
10. Marcov M, Grigoriev Y. Wi-Fi technology an uncontrolled experiment. NEXUS, 2013, October. 6–8. Russian.
11. IARC /A/ WHO. Classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. Press release No. 208. 31 May 2011. 3 p.
12. Hardell L, Vild H, Carlberg M. et al. Cell and cordless phone risk for glioma. Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997–2003 and 2007–2009. Pathophysiology. 2014. DOI: 10.1016/j.pathophys.2014.10.001.
13. Gittleman H. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. Cancer. 2015;121(1):102-12.
14. Grigoriev Y, Shafirkin AV, Vasin AL. To perfection of methodology snandartition of electromagnetic fields of radiofrequencies. In a year-book of the Russian national committee on protection from non-ionizing of radiations. 2003. Moscow. 2004. P. 108-50. Russian.
15. Nikitina VN. Influence modulated electromagnetic of fields on processes of organism aging. Works of the international conference on shipbuilding. 2004. St.-Petersburg. Russia. P. 60-6. Russian.
16. Tjagin NV. Clinical aspects of an irradiation of a microwave range. Moscow. Medicine. 1971. 121 p. Russian.
17. Reykjavik. The petition: Appeal on wireless technology in schools. 2017.

For citation: Grigoriev YuG. From Electromagnetic Smog to Electromagnetic Chaos. To Evaluating the Hazards of Mobile Communication for Health of the Population. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):28-33. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b168a752d92b1.01176625

LEVELS OF TRACE ELEMENTS IN THE AFFECTED AREA OF BONE IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOMYELITIS AND OSTEOGENIC SARCOMA

V.Ye. Zaichick

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: vezai@obninsk.com

V.Ye. Zaichick – Leading Researcher, Prof., Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Fellow of the Royal Society of Chemistry, Chartered Chemist

Abstract

Purpose: Childhood bone cancer is often difficult to detect in its early stages. One of the most important differential diagnostics is between osteomyelitis (OM) and osteosarcoma (OS). To clarify the possible role of trace elements (TE) as osteosarcoma markers, a nondestructive neutron activation analysis were performed.

Material and methods: The Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn contents were measured in three groups of samples: normal bone samples from 27 persons with intact bone, and also in samples, obtained from open biopsies or after operation of 10 patients with OM and 27 patients with OS. The difference in the results between TE contents in the three groups was evaluated by the parametric Student's *t*-test and non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney *U*-test.

Results: In the OS tissue the mean mass fractions of Co, Fe, Se, and Zn are significantly higher (2.6, 2.6, 6.2, and 1.6 times, respectively) and the mean mass fraction of Rb is more than 2 times lower than in the inflamed bone. Different combinations of these TE mass fractions were checked as tumor markers.

Conclusion: It was shown that the level of SeZn mass fraction multiplication is the best tumor marker and can be recommended as an additional high informative test for differential diagnosis between OS and a normal or inflamed bone.

Key words: trace elements, human bone tissue, osteomyelitis, osteosarcoma, differential diagnostics, neutron activation analysis

Introduction

Bone tumors are a heterogeneous group of tumors that all arise from bone tissue, which consists of cartilaginous, osteoid, osseous mineralized and fibrous tissue, and bone marrow elements. Each tissue can give to be subject to inflammation, benign or malignant tumors. Childhood bone cancer is often difficult to detect in its early stages because the associated signs and symptoms can be nonspecific, insidious in onset, and mimic more common disorders [1]. One of the most important differential diagnostics is between an inflammation and a malignant process such as osteogenic sarcoma.

Osteomyelitis (OM) is an inflammation of the bone and generally refers to a bacterial infection of the bone [2]. OM occurs most commonly in children, and the overall prevalence is 1 case per 5000 children [3]. OM typically affects the most rapidly growing ends of long bones and is more common in the lower extremity, the metaphysis of the distal femur and of the proximal tibia being the most common sites of infection [4, 5].

Osteogenic sarcoma or osteosarcoma (OS) is the most common primary bone malignancy in children and young adults. Overall, this malignancy is rare, with an annual incidence of approximately one per 100000 [6, 7]. OS can occur in any bone but most commonly affect the metaphysis of long bones in the appendicular skeleton (80 %) [8].

All imaging methods such as conventional diagnostic radiology, functional nuclear medicine including scintigraphy and positron emission tomography (PET), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) are very important for the assessment of tumor location, shape, size, and infiltration of the adjacent tissue. However, clinical imaging is not useful as a routine examination in the diagnosis of OS so it may be confused with OM [3–10]. Definitive diagnosis must be achieved using biopsy and histopathologic evaluation. Thus, the goals of many investigations are to assist the clinician in

making an appropriate diagnosis by providing a rational method of selecting non-traumatic diagnostic tests that maximize specificity and minimize costs.

It is well known that the tissues of human body differ greatly in their proportions of chemical elements and that there is the homeostasis of both bulk and trace element (TE) contents [11]. Our detailed previous studies have confirmed this using a chemical composition analysis of bone tissue [12–38]. Thus, it can be expected that normal bone, inflamed bone and bone tumors, possessing very different properties, have specific and different TE compositions. Moreover, as was shown by us in previous studies *in vivo* neutron activation analysis allows determination of some chemical element contents in intact bone, inflamed and malignant lesions of bone and has a potential to become a valuable diagnostic tool [14, 15, 27, 39].

To our knowledge, no data are available for the TE contents of OM and OS, to permit distinction between inflamed bone and malignant tumor.

This work had four aims. The first was to obtain reliable data for silver (Ag), cobalt (Co), chromium (Cr), iron (Fe), mercury (Hg), rubidium (Rb), antimony (Sb), selenium (Se), and zinc (Zn) contents in three groups of bone tissue samples – intact bone, OM and OS using non-destructive instrumental neutron activation analysis with high resolution spectrometry of long-lived radionuclides (INAA-LLR). The second aim was to compare the TE contents in the different groups of samples and to choose TE potentially informative for the differential diagnosis between OM and OS. The third aim was to calculate and compare different combinations (parameters) of chosen TE contents in each group of bone tissue samples. The final aim was to evaluate the diagnostic significance of each parameter and to find the most valuable parameter which can be used as a tumor marker.

All studies were approved by the Ethical Committee of the Medical Radiological Research Center, Obninsk.

Material and Methods

Sixty-four children, adolescents and adults were included in this study. The subjects were divided into three groups: control (1), OM (2) and OS (3). The reference/control group consisted of 27 persons with intact bone (12 females and 15 males, aged from 16 to 49 years) who had died from various non bone related causes, mainly unexpected from trauma. The intact bone samples mainly of femur and tibia were collected at the Department of Pathology, Obninsk City Hospital. Samples from 10 patients with OM (3 females and 7 males aged between 9 and 21 years) and 27 patients with OS (9 females and 18 males, from 6 to 71 years old) were obtained from open biopsies or after operation from resected specimens. All patients with bone diseases were hospitalized at the Medical Radiological Research Centre. In all cases the diagnosis was confirmed by clinical and histological data.

A titanium tool was used to cut and to scrape samples [40, 41]. All bone and tumor tissue samples were freeze dried, until constant mass was obtained, and homogenized. Then samples weighing about 50 mg were wrapped separately in high-purity aluminum foil washed with rectified alcohol beforehand and placed in a nitric acid-washed quartz ampoule.

To determine contents of the elements by comparison with a known standard, biological synthetic standards (BSS) prepared from phenol-formaldehyde resins and aliquots of commercial, chemically pure compounds were used. Corrected certified values of BSS element contents were reported by us earlier [42, 43]. Ten certified reference material (CRM) IAEA H-5 (Animal Bone) sub-samples and ten standard reference materials (SRM) NIST 1486 (Bone Meal) sub-samples weighing about 50 mg were analyzed in the same conditions as bone and tumor samples to estimate the precision and accuracy of the results.

A vertical channel of the WWR-K research nuclear reactor was applied to determine the mass fraction of Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn by INAA-LLR. The quartz ampoule with bone samples, tumor samples, standards, CRM, and SRM was soldered, positioned in a transport aluminum container and exposed to a 100-hour neutron irradiation in a vertical channel with a thermal neutron flux about 10^{13} n·cm⁻²·s⁻¹. Two months after irradiation the samples were reweighed and repacked. The duration of each measurement was from 1 to 10 hours. To reduce the high intensity of ³²P β-particles ($T_{1/2} = 14.3$ d) background, a beryllium filter was used. A coaxial 98 cm³ Ge(Li) detector and a spectrometric unit (NUC 8100, Hungary), including a PC-coupled multichannel analyzer, were used for measurements. The spectrometric unit provided 2.9 keV resolution at the ⁶⁰Co 1332 keV line. Information concerning the nuclear reactions, radionuclides and gamma-energies employed, together with other details of the analysis including the quality control of results were reported by us previously [31, 33, 34, 43].

A dedicated computer program of INAA mode optimization was used [44]. Using the Microsoft Office Excel software, the following quantities of statistics, arithmetic mean, standard deviation, standard error

of mean, minimum and maximum values, median, percentiles with 0.025 and 0.975 levels were calculated for the TE mass fractions. The differences in the results between intact bone, OM and OS were evaluated using the parametric Student's *t*-test and non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney *U*-test. For the estimation of the Pearson correlation coefficient between different pairs of the TE mass fractions in each group of bone and tumor tissue samples the Microsoft Office Excel software was also used.

Results and Discussion

Table 1 depicts our data for nine TE mass fractions determined by INAA-LLR in ten sub-samples of CRM IAEA H-5 Animal Bone and SRM NIST 1486 Bone Meal reference material and the certified values of this material. The results of mean values for Fe and Zn – two representative TE of CRM IAEA H-5 (Animal Bone) and SRM NIST1486 (Bone Meal) were in the range of 95 % confidence interval ($M \pm 2SD$) of the certificates' values (table 1). Good agreement with the certified data of CRM and SRM for Fe and Zn mass fractions determined by INAA-LLR indicate an acceptable accuracy and for other TE mass fractions obtained in the study of intact bone, inflamed bone and tumor tissue samples presented in tables 2–5.

Table 2 presents certain statistical parameters (arithmetic mean, standard deviation, standard error of mean, minimal and maximal values, median, percentiles with 0.025 and 0.975 levels) of the Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn mass fractions in the samples of intact bone, OM and OS. The mean values and all selected statistical parameters were calculated for nine TE (Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn) mass fractions in normal bone, OM and OS samples (table 2). The mass fractions of these trace elements were measured in all OM and OS samples. In normal bone samples mass fractions of Co, Fe, and Zn were measured in all samples, while mass fractions of other trace elements were determined in 10 samples.

Information concerning the effect of inflammation or malignant transformation on the TE mass fractions in bone is presented in table 3. From table 3 it is observed that in the OM tissue the mean mass fractions of Co, Cr, Fe, Se, and Zn are respectively 1.8, 1.7, 1.8, 1.7, and 1.5 times higher than those in normal bone tissues. In the OS tissue the mean mass fractions of Co, Cr, Fe, Sb, Se, and Zn are respectively 4.6, 2.0, 4.8, 2.4, 11.0, and 2.4 times higher while the mean mass fraction of Rb is more than 40 % lower than in normal bone tissues. In the OS tissue the mean mass fractions of Co, Fe, Se, and Zn are significantly higher (2.6, 2.6, 6.2, and 1.6 times, respectively) and the mean mass fraction of Rb is more than 2 times lower than in inflamed bone.

Significant differences between levels of Co, Fe, Rb, Se, and Zn mass fractions in OM and OS tissues and different directions of Co, Fe, Se, and Zn mass fraction changes, on the one hand, and Rb mass fraction, on the other hand, suggest potential use of these elements mass fraction multiplications and Rb/TE ratios as OS markers. Thus, some TE mass fraction combinations such as Rb/Co, Rb/Fe, Rb/Se, Rb/Zn, SeZn, FeSeZn, CoFeSeZn, Rb/(SeZn), Rb/(FeSeZn), and Rb/(CoFeSeZn) were calculated and

presented in table 4. Table 4 also reflects the information concerning the effect of inflammation or malignant transformation on these TE mass fraction combinations in bone. From table 4 it is observed that using the Rb/Co, Rb/Fe, Rb/Se, Rb/Zn mass fraction ratios, SeZn, FeSeZn, CoFeSeZn mass fraction multiplications, and Rb/(SeZn), Rb/(FeSeZn), Rb/(CoFeSeZn) mass fraction combinations significantly increased differences between mean values of these parameters for OM and OS. For example, in the OS tissue the mean values of SeZn, FeSeZn, CoFeSeZn mass

fraction multiplications are respectively 9.0, 29.5, and 96.8 times higher while the mean values of Rb/(SeZn) and Rb/(FeSeZn) mass fraction combination respectively 13.1, and 18.8 times lower than in inflamed bone.

Figs. 1–4 show individual data sets respectively for Co, Fe, Rb, Se, and Zn mass fractions (mg/kg dry tissue), Rb/Co, Rb/Fe, Rb/Se, Rb/Zn mass fraction ratios, SeZn, FeSeZn, CoFeSeZn mass fraction multiplications, and Rb/(SeZn), Rb/(FeSeZn), Rb/(CoFeSeZn) mass fraction combinations in all samples of intact bone (1), OM (2) and

Table 1

INAA data of trace elements of CRM IAEA H-5 Animal Bone and SRM NIST 1486 Bone Meal (mg/kg on dry weight basis)

Element	CRM IAEA H-5		This work results		SRM NIST 1486		This work results	
	Mean	Type	Mean±SD	Mean	Type	Mean±SD		
Ag	-	-	<0.002 DL	-	-	<0.002 DL		
Co	0.25	N	0.56±0.25	-	-	0.11±0.02		
Cr	2.56	N	<0.8 DL	-	-	≤0.9		
Fe	79±11	C	85±17	99±8	C	93±11		
Hg	0.008	N	≤0.01	-	-	≤0.01		
Rb	1.07	N	≤1.0	-	-	≤0.9		
Sb	0.024	N	≤0.02	-	-	≤0.02		
Se	0.054	N	≤0.05	0.13	N	≤0.05		
Zn	89±15	C	86±7	147±16	C	153±29		

Note: M – arithmetic mean, SD – standard deviation, C – certified values, N – non-certified values, DL – detection level

Table 2

Basic statistical parameters for Al, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn mass fractions (mg/kg, dry mass basis) in tissue of intact bone, osteomyelitis and osteogenic sarcoma

Element	M	SD	SEM	Min	Max	Med	P0.025	P0.975
Intact bone, n = 27								
Ag	0.00274	0.00152	0.00051	0.000256	0.00468	0.00282	0.000320	0.00458
Co	0.0107	0.0070	0.0014	0.00370	0.0345	0.00785	0.00464	0.0288
Cr	0.274	0.182	0.057	0.110	0.669	0.202	0.117	0.629
Fe	51.2	46.3	9.3	9.2	173	30.2	9.68	155
Hg	0.0057	0.0044	0.0014	0.00100	0.0138	0.00525	0.00100	0.0133
Rb	3.68	1.58	0.48	0.970	6.57	3.30	1.40	6.41
Sb	0.0151	0.0102	0.0032	0.00600	0.0420	0.0139	0.00600	0.0364
Se	0.176	0.092	0.029	0.0550	0.358	0.169	0.0633	0.336
Zn	80.6	15.4	3.0	45.4	115	82.1	51.7	109
Osteomyelitis, n = 10								
Ag	0.00360	0.00130	0.00041	0.00076	0.00560	0.00355	0.00124	0.00548
Co	0.0190	0.0092	0.0029	0.00300	0.0376	0.0179	0.00503	0.0353
Cr	0.457	0.151	0.048	0.246	0.741	0.438	0.260	0.705
Fe	94	37	12	45.9	182	94	48.3	165
Hg	0.0101	0.0053	0.0017	0.00210	0.0200	0.0105	0.00239	0.0185
Rb	4.39	2.30	0.73	0.520	7.98	4.22	0.734	7.71
Sb	0.0237	0.0188	0.0059	0.00770	0.0680	0.0166	0.00822	0.0624
Se	0.310	0.155	0.049	0.130	0.610	0.260	0.137	0.588
Zn	122.2	15.4	4.9	97.8	144	122	99.2	143
Osteogenic sarcoma, n = 27								
Ag	0.0074	0.0188	0.0036	0.000640	0.0967	0.00176	0.000673	0.0530
Co	0.0490	0.0370	0.0071	0.00790	0.145	0.0456	0.0110	0.145
Cr	0.555	0.385	0.074	0.142	1.51	0.385	0.153	1.39
Fe	247	141	27	36.0	601	247	38.6	524
Hg	0.0077	0.0068	0.0013	0.000230	0.0214	0.00445	0.000406	0.0212
Rb	2.17	1.38	0.26	0.275	6.29	1.92	0.539	5.47
Sb	0.0365	0.0465	0.0089	0.00330	0.197	0.0190	0.00712	0.176
Se	1.93	1.15	0.22	0.200	5.59	1.92	0.305	4.27
Zn	192	79	15	72.7	418	181	89.1	340

Note: M – arithmetic mean, SD – standard deviation, SEM – standard error of mean, Min – minimum value, Max – maximum value, Med – median, P0.025 – percentile with 0.025 level, P0.975 – percentile with 0.975 level

Table 3

Differences between mean values (M±SEM) of Al, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn mass fractions (mg/kg, dry mass basis) in tissue of normal bone, osteomyelitis and osteogenic sarcoma

Groups of samples	Element	Normal (N)	Osteomyelitis (OM)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>p</i>	Ratio OM/N
Osteomyelitis and Normal	Ag	0.00274±0.00051	0.00360±0.00041	0.181	>0.05	1.31
	Co	0.0107±0.0014	0.0190±0.0029	0.023*	≤0.01*	1.78
	Cr	0.274±0.057	0.457±0.048	0.025*	≤0.01*	1.67
	Fe	51.2±9.3	94±12	0.009*	≤0.01*	1.84
	Hg	0.0057±0.0014	0.0101±0.0017	0.062	>0.05	1.77
	Rb	3.68±0.48	4.39±0.73	0.436	>0.05	1.19
	Sb	0.0151±0.0032	0.0237±0.0059	0.225	>0.05	1.57
	Se	0.176±0.029	0.310±0.049	0.032	≤0.01*	1.76
Zn	80.6±3.0	122.2±4.9	0.000002*	≤0.01*	1.52	
Groups of samples	Element	Norm (N)	Osteogenic sarcoma (OS)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>p</i>	Ratio OS/N
Osteogenic sarcoma and Normal	Ag	0.00274±0.00051	0.0074±0.0036	0.210	>0.05	2.70
	Co	0.0107±0.0014	0.0490±0.0071	0.00001*	≤0.01*	4.58
	Cr	0.274±0.057	0.555±0.074	0.005*	≤0.01*	2.03
	Fe	51.2±9.3	247±27	0.000001*	≤0.01*	4.82
	Hg	0.0057±0.0014	0.0077±0.0013	0.327	>0.05	1.35
	Rb	3.68±0.48	2.17±0.26	0.013*	≤0.01*	0.59
	Sb	0.0151±0.0032	0.0365±0.0089	0.032*	≤0.01*	2.42
	Se	0.176±0.029	1.93±0.22	0.000001*	≤0.01*	11.0
Zn	80.6±3.0	192±15	0.000001*	≤0.01*	2.38	
Groups of samples	Element	Osteomyelitis (OM)	Osteogenic sarcoma (OS)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>P</i>	Ratio OS/OM
Osteogenic sarcoma and Osteomyelitis	Ag	0.00360±0.00041	0.0074±0.0036	0.302	>0.05	2.06
	Co	0.0190±0.0029	0.0490±0.0071	0.0005*	≤0.01*	2.58
	Cr	0.457±0.048	0.555±0.074	0.243	>0.05	1.21
	Fe	94±12	247±27	0.00001*	≤0.01*	2.63
	Hg	0.0101±0.0017	0.0077±0.0013	0.265	>0.05	0.76
	Rb	4.39±0.73	2.17±0.26	0.025*	≤0.01*	0.49
	Sb	0.0237±0.0059	0.0365±0.0089	0.241	>0.05	1.54
	Se	0.310±0.049	1.93±0.22	0.000001*	≤0.01*	6.23
Zn	122.2±4.9	192±15	0.0001*	≤0.01*	1.57	

Note: M – arithmetic mean, SEM – standard error of mean, *t*-test – parametric Student’s *t*-test, U-test – non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney test, Statistically significant values are marked *

OS tissue (3). Thus, quantities of the TE mass fraction and their combination in tissue of bone lesions could become a powerful diagnostic tool. As is evident from tables 3 and 4, and, particularly, from individual data sets (figures 1–4), the Se mass fraction (figure 1) as well as the Rb/Zn mass fraction ratio (figure 2), the SeZn mass fraction multiplication (figure 3), and the Rb/(SeZn) mass fraction combination (figure 4) are potentially the most informative tests for a differential diagnosis. For example, if 0.65 mg/kg dry tissue is the value of Se mass fraction assumed to be the lower limit for OS (figure 1) and the estimation is made for “OS or intact and inflamed bone”, the following values are obtained:

$$\text{Sensitivity} = \{ \text{True Positives (TP)} / [\text{TP} + \text{False Negatives (FN)}] \} \cdot 100 \% = 89 \pm 6 \%$$

$$\text{Specificity} = \{ \text{True Negatives (TN)} / [\text{TN} + \text{False Positives (FP)}] \} \cdot 100 \% = 100 - 5 \%$$

$$\text{Accuracy} = [(\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{FP} + \text{TN} + \text{FN})] \cdot 100 \% = 94 \pm 4 \%$$

The number of people (samples) examined was taken into account for calculation of confidence intervals [45]. In

other words, if Se mass fraction in a biopsy sample of bone lesion is higher than 0.65 mg/kg, one could diagnose OS with an accuracy 94±4 %. Thus, using the Se mass fraction-test makes it possible to diagnose malignancy in 89±6 % cases (sensitivity). The same way parameters of the importance (sensitivity, specificity and accuracy) of Rb/Zn mass fraction ratio, SeZn mass fraction multiplication, and Rb/(SeZn) mass fraction combination for the diagnosis of OS were calculated (table 5). It was found that the most informative for the diagnosis OS is the SeZn mass fraction multiplication. Using the SeZn multiplication-test makes it possible to diagnose malignancy in 96±4 % cases (sensitivity) with specificity and accuracy respectively 100 – 5 % and 98 ± 2 %.

The non-destructive INAA-LLR was used in this research study because this method has many definite advantages over other analytical methods, particularly, in the clinical chemistry. For example, after non-destructive INAA-LLR there is a possibility to check the results for some TE and to receive additional information about other TE contents by destructive analytical methods such as atomic absorption spectrometry, inductively coupled

Table 4

Differences between mean values (M±SEM) of some trace element mass fraction (mg/kg, dry mass basis) combinations in tissue of normal bone, osteomyelitis and osteogenic sarcoma

Groups of samples	TE combination	Normal (N)	Osteomyelitis (OM)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>p</i>	Ratio OM/N
Osteomyelitis and Normal	Rb/Co	368±61	453±247	0.744	>0.05	1.23
	(Rb/Fe)10000	1442±394	506±119	0.043*	≤0.01*	0.351
	Rb/Se	2662±391	178±45	0.0001*	≤0.01*	0.067
	(Rb/Zn)10000	425±54	372±61	0.521	>0.05	0.875
	(SeZn)10	163±28	377±59	0.006*	≤0.01*	2.31
	FeSeZn	1237±511	3184±402	0.008*	≤0.01*	2.57
	CoFeSeZn	26.2±17.5	61.2±13.5	0.132	>0.05	2.34
	Rb/(SeZn)1000	302±50	147±35	0.022*	≤0.01*	0.487
	Rb/(FeSeZn)100000	1042±343	145±24	0.028*	≤0.01*	0.139
Rb/(CoFeSeZn)100	99.7±34.3	13.5±6.2	0.034*	≤0.01*	0.135	
Groups of samples	TE combination	Norm (N)	Osteogenic sarcoma (OS)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>p</i>	Ratio OS/N
Osteogenic sarcoma and Normal	Rb/Co	368±61	73.6±16.4	0.003*	≤0.01*	0.200
	(Rb/Fe)10000	1442±394	118±21	0.007*	≤0.01*	0.082
	Rb/Se	2662±391	23.9±6.8	0.00001*	≤0.01*	0.0090
	(Rb/Zn)10000	425±54	124±15	0.0002*	≤0.01*	0.292
	(SeZn)10	163±28	3393±432	0.00001*	≤0.01*	20.8
	FeSeZn	1237±511	94046±21345	0.0002*	≤0.01*	76.0
	CoFeSeZn	26.2±17.5	5926±1914	0.005*	≤0.01*	226
	Rb/(SeZn)1000	302±50	11.2±2.6	0.0002*	≤0.01*	0.0365
	Rb/(FeSeZn)100000	1042±343	7.70±3.09	0.015*	≤0.01*	0.0074
Rb/(CoFeSeZn)100	99.7±34.3	0.60±0.39	0.018*	≤0.01*	0.0060	
Groups of samples	TE combination	Osteomyelitis (OM)	Osteogenic sarcoma (OS)	t-test <i>p</i> ≤	U-test <i>p</i>	Ratio OS/OM
Osteogenic sarcoma and Osteomyelitis	Rb/Co	453±247	73.6±16.4	0.154	>0.05	0.162
	(Rb/Fe)10000	506±119	118±21	0.010*	≤0.01*	0.233
	Rb/Se	178±45	23.9±6.8	0.007*	≤0.01*	0.134
	(Rb/Zn)10000	372±61	124±15	0.003*	≤0.01*	0.333
	(SeZn)10	377±59	3393±432	0.00001*	≤0.01*	9.00
	FeSeZn	3184±402	94046±21345	0.0002*	≤0.01*	29.5
	CoFeSeZn	61.2±13.5	5926±1914	0.005*	≤0.01*	96.8
	Rb/(SeZn)1000	147±35	11.2±2.6	0.004*	≤0.01*	0.076
	Rb/(FeSeZn)100000	145±24	7.70±3.09	0.0003*	≤0.01*	0.0531
Rb/(CoFeSeZn)100	13.5±6.2	0.60±0.39	0.068	>0.05	0.0444	

Note: M – arithmetic mean, SEM – standard error of mean, t-test – parametric Student’s t-test, U-test – non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney test, Statistically significant values are marked *

Table 5

Parameters (M±SD) of the importance (sensitivity, specificity and accuracy) of Se mass fraction and Rb/Zn, SeZn, Rb/(SeZn) combination for the diagnosis of OS (estimation is made for OS or normal and inflamed bone)

TE or TE combination	Limit for OS	Sensitivity, %	Specificity, %	Accuracy, %
Se	≥0.65 mg/kg dry tissue	89±6	100–5	94±4
(Rb/Zn)10000	≤250	92±5	85±8	89±4
(SeZn)10	≥800	96±4	100–5	98±2
[Rb/(SeZn)]1000	≤50	100–4	90±7	96±3

Note: M – arithmetic mean, SD – standard deviation

plasma atomic emission spectrometry, inductively coupled plasma mass-spectrometry and so on, using the same bone samples. Moreover, if a deep-cooled channel of nuclear reactor is available, the non-destructive INAA-LLR allows determining TE contents in the fresh bone/tumor samples and combining TE study with histological investigation. It is also necessary to keep in mind that the non-destructive methods are the current gold-standard solution to control destructive analytical techniques [11]. The destructive

analytical methods are based on measurements of processed tissue. In such studies tissue samples are ashed and/or acid digested before analysis. There is evidence that certain quantities of TE are lost as a result of such treatment [11, 41, 45]. There is no doubt that every method available for the measurement of TE contents in bone and tumor samples can be used. However, when using destructive analytical methods it is necessary to control for the losses of TE, for complete acid digestion of the sample, and for

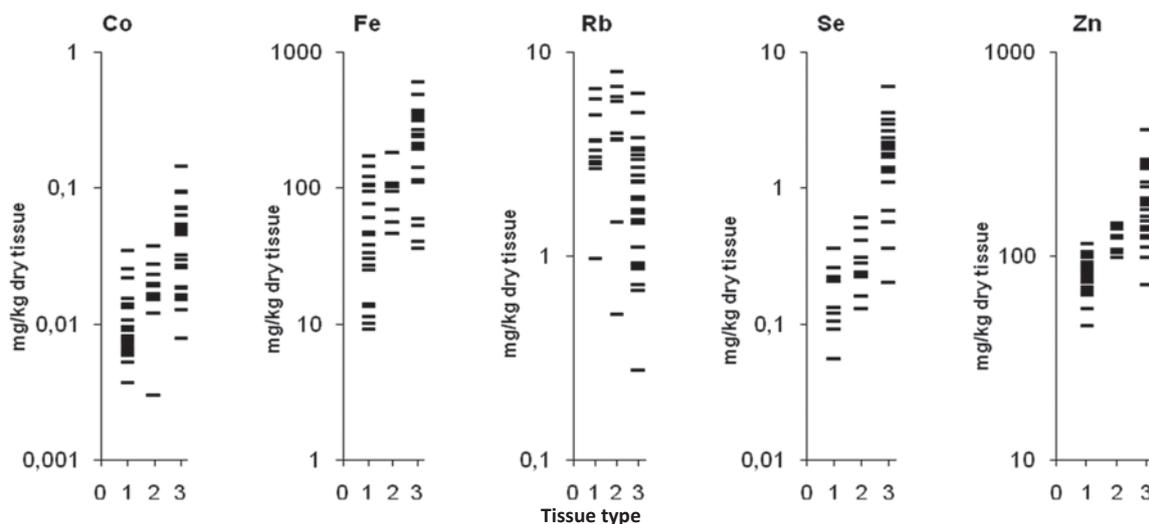


Figure 1. Individual data sets for Co, Fe, Rb, Se, and Zn mass fractions (mg/kg dry tissue) in intact bone (1) and also in bone affected by osteomyelitis (2) and osteosarcoma (3)

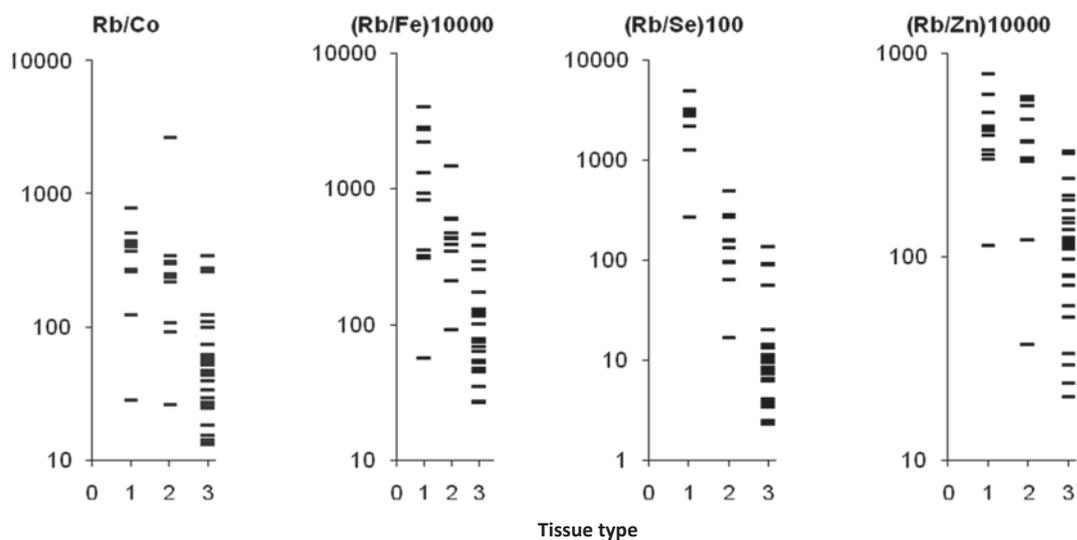


Figure 2. Individual data sets for Rb/Co, Rb/Fe, Rb/Se, and Rb/Zn mass fraction ratios in intact bone (1) and also in bone affected by osteomyelitis (2) and osteosarcoma (3)

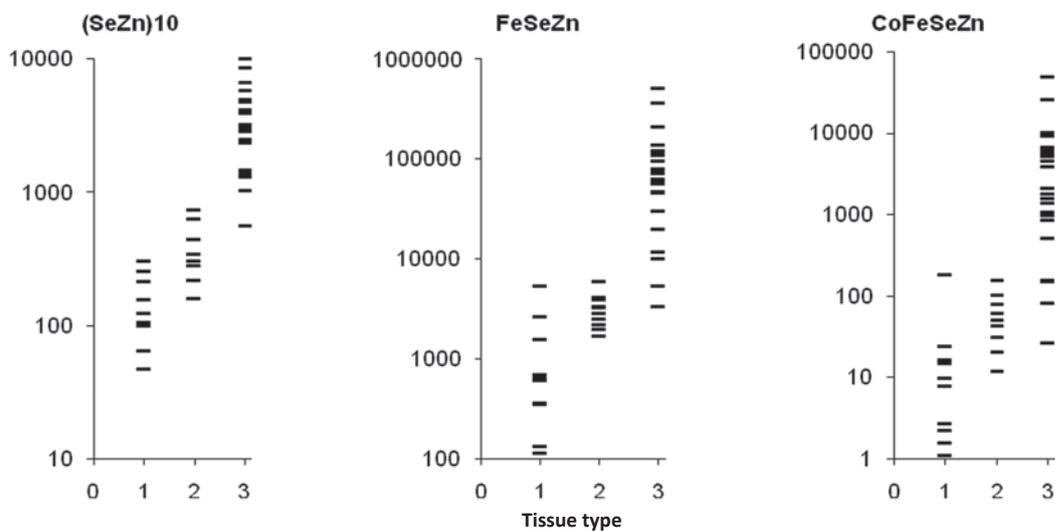


Figure 3. Individual data sets for SeZn, FeSeZn, and CoFeSeZn mass fraction (in mg/kg dry tissue) multiplications in intact bone (1) and also in bone affected by osteomyelitis (2) and osteosarcoma (3)

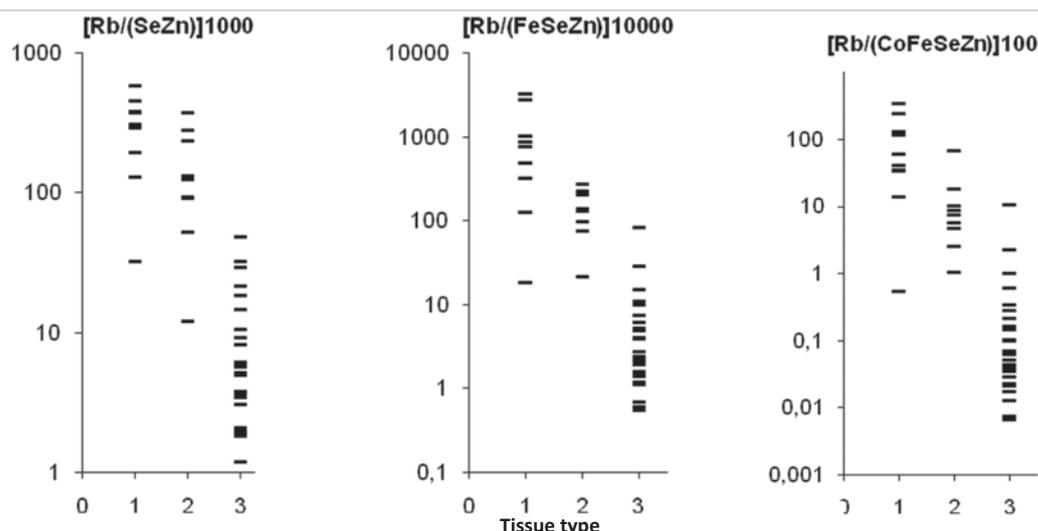


Figure 4. Individual data sets for Rb/(SeZn), Rb/(FeSeZn), and Rb/(CoFeSeZn) mass fraction (in mg/kg dry tissue) combinations in intact bone (1) and also in bone affected by osteomyelitis (2) and osteosarcoma (3)

the contaminations by TE during sample decomposition, which needs adding some chemicals.

The biggest disadvantage of INAA is a requirement to use nuclear reactor for samples irradiation by neutrons. Among up-to-date analytical technologies a non-destructive energy dispersive X-ray fluorescence analysis (EDXRF) is one of the simplest, fast, reliable, efficient, and available techniques. There are many different kinds of EDXRF devices on the market and technical possibilities of this method improve rapidly. By now, as was shown in our recent study [47], this method allows accurate measurement at least 11 chemical element contents in microprobes of biological materials, including such important tumor markers as Se and Zn. Thus, EDXRF methods may be recommended for using in clinical practice for measurement of OS markers in biopsy samples of bone lesions.

Limitations: This study has several limitations. Firstly, analytical techniques employed in this study measure only nine TE (Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn) mass fractions. There are many other TE associated with different levels of oxidative stress and carcinogenesis. Thus, future studies should be directed toward using other analytical methods which will extend the list of TE investigated in normal bone as well as in the OM and OS tissue. Secondly, the sample size of OM group was relatively small. Despite these limitations, for the first time this study provides evidence that the levels of Co, Cr, Fe, Rb, Sb, Se, and Zn mass fractions have altered in OM and OS tissue and shows the necessity to continue TE research of these diseases of bone.

Conclusion

INAA-LLR allowed determine non-destructively the elemental content of Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, and Zn in samples of human intact bone and also in OM and OS samples. In the OS tissue the mean mass fractions of Co, Fe, Se, and Zn are significantly higher and the mean mass fraction of Rb is lower than in normal and inflamed

bone. Different combinations of these TE mass fractions were checked as tumor markers and it was shown that the level of SeZn mass fraction multiplication is the most informative parameter. Thus, the level of SeZn mass fraction multiplication can be used as an additional high informative test for differential diagnosis between OS and normal or inflamed bone.

Acknowledgements

Author is grateful to the late Prof. V.A. Bizer, Medical Radiological Research Center, Obninsk, for his interest to this study and supplying bone tissue samples.

REFERENCES

- Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U. S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112:416-32.
- De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children. *Acta Orthop. Belg.* 2005;71:505-15.
- McCarthy JJ, Dormans JP, Kozin SH, et al. Musculoskeletal infections in children. Basic treatment principles and recent advancements. *J Bone Joint Surg.* 2004;86-A:850-63.
- Perlman MH, Patzakis MJ, Kumar PJ, et al. The incidence of joint involvement with adjacent osteomyelitis in pediatric patients. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:40-3.
- Maraqá NE, Gomez MM, Rathore MH. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in osteoarticular infections in children. *J Pediatr Orthop.* 2002;22:506-10.
- Wittig JC, Bickels J, Priebe D, et al. Osteosarcoma A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *American Family Physician.* 2002;65:1123-32.
- Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist.* 2004;9:422-41.
- DiCaprio MR, Lindskog D. M, Husted D, et al. Knee pain in a 14-year-old girl. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435:267-75.
- Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2003;44:930-42.
- Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: Recognition and management. *Paediatr Drugs.* 2004;6:333-46.
- Zaichick V. Medical elementology as a new scientific discipline. *J Radioanal Nucl Chem.* 2006;269:303-9.
- Zherbin EA, Zaichick V. Several aspects of applied neutron activation in medicine: The present state and development of activation analysis in the Institute of Medical Radiology. In:

- Proc. of the 2nd Meeting on New Nuclear-Physical Methods Used in Solving Scientific-Technical and National Economic Problems. Dubna (Russia): Joint Institute of Nuclear Research. 1976:104-26.
13. Kalashnikov VM, Zaichick V. Bone analysis of N, F and P by photonuclear activation. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1977;23(1):122-7.
 14. Zaichick V. The *in vivo* neutron activation analysis of calcium in the skeleton of normal subjects, with hypokinesia and bone diseases. *J Radioanal Nucl Chem*. 1993;169:307-16.
 15. Zaichick V. Instrumental activation and X-ray fluorescent analysis of human bones in health and disease. *J Radioanal Nucl Chem*. 1994;179:295-303.
 16. Zaichick V, Ovchjarenko NN. *In vivo* X-ray fluorescent analysis of Ca, Zn, Sr, and Pb in frontal tooth enamel. *J Trace Microprobe Tech*. 1996;14:143-52.
 17. Zaichick V, Morukov B. *In vivo* bone mineral studies on volunteers during a 370-day antiorthostatic hypokinesia test. *J Appl. Radiat. Isot*. 1998;49:691-4.
 18. Zaichick V. *In vivo* and *in vitro* application of energy-dispersive XRF in clinical investigations: experience and the future. *J Trace Elem. Exp. Med*. 1998;11:509-10.
 19. Zaichick V, Ovchjarenko N, Zaichick S. *In vivo* energy dispersive X-ray fluorescence for measuring the content of essential and toxic trace elements in teeth. *J Appl Radiat Isot*. 1999;50:283-93.
 20. Zaichick V, Snetkov A. Bone composition in children with rickets-like diseases before and during treatment. In: Mengen- und Spurenelemente. 20 Arbeitstagung. Jena: Friedrich-Schiller-Universität. 2000:1109-17.
 21. Zaichick V, Dyatlov A, Zaichick S. INAA application in the age dynamics assessment of major, minor, and trace elements in the human rib. *J Radioanal Nucl Chem*. 2000;244:189-93.
 22. Sastri C. S, Iyengar V, Blondiaux G, et al. Fluorine determination in human and animal bones by particle-induced gamma-ray emission. *Fresen J Anal Chem*. 2001;370:924-9.
 23. Zaichick V, Tzaphlidou M. Determination of calcium, phosphorus, and the calcium/phosphorus ratio in cortical bone from the human femoral neck by neutron activation analysis. *J Appl. Radiat. Isot*. 2002;56:781-6.
 24. Tzaphlidou M, Zaichick V. Neutron activation analysis of calcium/phosphorus ratio in rib bone of healthy humans. *J Appl Radiat Isot*. 2002;57:779-83.
 25. Tzaphlidou M, Zaichick V. Calcium, phosphorus, calcium-phosphorus ratio in rib bone of healthy humans. *Biol Trace Elem Res*. 2003;93:63-74.
 26. Zaichick V, Tzaphlidou M. Calcium and phosphorus concentrations and calcium/phosphorus ratio in trabecular bone from femoral neck of healthy humans as determined by neutron activation analysis. *J Appl Radiat Isot*. 2003;58:623-7.
 27. Zaichick V. INAA application in the age dynamics assessment of Ca, Cl, K, Mg, Mn, Na, P, and Sr contents in the cortical bone of human femoral neck. *J Radioanal Nucl Chem*. 2004;259:351-4.
 28. Zaichick V. Sex and age related Ca/P ratio in trabecular bone of iliac crest of healthy humans. In: Macro and Trace Elements. 22 Workshop, Vol. 1. Jena: Friedrich-Schiller- Universität. 2004:248-55.
 29. Tzaphlidou M, Zaichick V. Sex and age related Ca/P ratio in cortical bone of iliac crest of healthy humans. *J Radioanal Nucl Chem*. 2004;259:347-9.
 30. Zaichick V. INAA application in the assessment of selected elements in cancellous bone of human iliac crest. *J Radioanal Nucl Chem*. 2007;271:573-6.
 31. Zaichick V, Zaichick S. Instrumental neutron activation analysis of trace element contents in the rib bone of healthy men. *J Radioanal Nucl Chem*. 2009;281:47-52.
 32. Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, K, Mg, Mn, Na, P, and Sr contents in the crowns of human permanent teeth. *J Radioanal Nucl Chem*. 2009;281:41-45.
 33. Zaichick S, Zaichick V. The effect of age and gender on 38 chemical element contents in human iliac crest investigated by instrumental neutron activation analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24:1-6.
 34. Zaichick S, Zaichick V. The effect of age and gender on 38 chemical element contents in human femoral neck investigated by instrumental neutron activation analysis. *Biol. Trace Elem. Res*. 2010;137:1-12.
 35. Zaichick S, Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma. *J Radioanal Nucl Chem*. 2012;293:241-6.
 36. Zaichick V. Chemical elements of human bone tissue investigated by nuclear analytical and related methods. *Biol Trace Elem Res*. 2013;153:84-99.
 37. Zaichick V. Data for the Reference Man: skeleton content of chemical elements. *Radiat Environ Bioph*. 2013;52:65-85.
 38. Zaichick V, Zaichick S. The Ca, Cl, Mg, Na, and P mass fractions in human bone affected by Ewing's sarcoma. *Biol Trace Elem Res*. 2014;159:32-8.
 39. Zaichick V, Kalashnikov VM, Bizer VA. The *in vivo* analysis of Ca, Na and Cl in human limb tumours by neutron activation. In: Application of Nuclear Analytical Methods in Biology and Medicine. Obninsk (Russia): Institute of Medical Radiology. 1980:58-74. Russian.
 40. Zaichick V, Zaichick S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling. *J Anal Chem*. 1996;51:1200-5.
 41. Zaichick V. Sampling, sample storage and preparation of biomaterials for INAA in clinical medicine, occupational and environmental health. In: Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1997. P. 123-33.
 42. Zaichick V. Application of synthetic reference materials in the Medical Radiological Research Centre. *Fresen. J Anal Chem*. 1995;352:219-23.
 43. Zaichick V, Kolotov AV, Dogadkin N. Comparative analysis of major and trace elements in bone reference materials, IAEA H-5 (animal bone) and NIST SRM 1486 (bone meal). In: Macro and Trace Elements. 21 Workshop. Jena: Friedrich-Schiller-Universität 2002:39-47.
 44. Korelo A, Zaichick V. Soft ware to optimize the multielement INAA of medical and environmental samples. In: Activation analysis in environment protection. Dubna (Russia): Joint Institute of Nuclear Research. 1993:326-32. Russian.
 45. Genes VS. Simple methods for cybernetic data treatment of diagnostic and physiological studies. Moscow: Nauka. 1967. 208 p.
 46. Zaichick V. Losses of chemical elements in biological samples under the dry ashing process. *Trace Elements in Medicine*. 2004;5(3):17-22.
 47. Rossmann M, Zaichick S, Zaichick V. Determination of key chemical elements by energy dispersive X-ray fluorescence analysis in commercially available infant and toddler formulas consumed in UK. *Nutr Food Technol Open Access* 2016;2(4):1-6. DOI: 10.16966/2470-6086.130.
- For citation:** Zaichick V. Levels of Trace Elements in the Affected Area of Bone in the Diagnosis of Osteomyelitis and Osteogenic Sarcoma. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):34-43. DOI: 10.12737/article_5b179763e503b3.98376905

В.Е. Зайчик**УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОРАЖЁННОМ УЧАСТКЕ КОСТИ
В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОМИЕЛИТА И ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Обнинск. E-mail: vezai@obninsk.com

В.Е. Зайчик – в.н.с., проф., д.б.н., к.т.н., член Королевского химического общества и Почётный химик (Великобритания)

Реферат

Цель: Несмотря на значительные успехи в области диагностики заболеваний костной ткани с помощью современных методов визуализации очага поражения, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография, дифференциальная диагностика остеомиелита (ОМ) и остеогенной саркомы (ОС) на ранних стадиях заболевания представляет определённые трудности. В представленной работе исследованы новые возможности дифференциальной диагностики ОМ и ОС с помощью определения уровней содержания микроэлементов (МЭ) в поражённом участке кости.

Материал и методы: В образцах костной ткани, взятых у людей с интактной (нормальной) костью (преимущественно погибшие от травм, $n = 27$), а также у 10 больных с диагнозом ОМ и 27 больных с диагнозом ОС было определено содержание 9 МЭ: серебра (Ag), кобальта (Co), хрома (Cr), железа (Fe), ртути (Hg), рубидия (Rb), сурьмы (Sb), селена (Se) и цинка (Zn). Образцы интактной кости отбирали при аутопсиях, а образцы тканей из очага поражения у больных – при открытых биопсиях и операциях. Все больные проходили обследование и лечение в Медицинском радиологическом научном центре. Все диагнозы были подтверждены данными клинического и морфологического исследования.

Для определения содержания этих МЭ была разработана методика инструментального нейтронно-активационного анализа (INAA). Исследуемые образцы облучались нейтронами в канале ядерного реактора и, после определённой выдержки, проводилась спектрометрия высокого разрешения гамма-излучения долгоживущих радионуклидов, образовавшихся под воздействием нейтронов. Достоверность различий содержания МЭ в трёх группах образцов определяли с помощью параметрического t -теста Стьюдента и непараметрического U -теста Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты: Точность разработанных методик и достоверность полученных данных определения содержания Ag, Co, Cr, Fe, Hg, Rb, Sb, Se, и Zn была подтверждена результатами измерения международных сертифицированных материалов сравнения МАГАТЭ IAEA H-5 (Animal Bone) и Национального Института Стандартов и Технологий, США, NIST 1486 (Bone Meal).

Обнаружено, что и при воспалительном процессе, и при саркоматозной трансформации костной ткани происходят подвижки в МЭ составе ткани, характеризующиеся изменениями уровней содержания некоторых МЭ разной степени и направлениями. В частности было показано, что в ткани ОС содержание Co, Fe, Se, и Zn значительно выше (2,6; 2,6; 6,2 и 1,6 раз соответственно), а содержание Rb более чем в 2 раза ниже, чем в костной ткани при ОМ. Столь существенные различия позволяли исследовать возможности использования уровней содержания этих МЭ и их различных математических комбинаций в качестве маркёров ОС. В качестве потенциальных маркёров ОС, помимо абсолютных значений содержания МЭ, рассматривались математические сочетания, которые могли увеличить различия между ОМ и ОС. Расчёты были проведены для произведений содержания МЭ (SeZn, FeSeZn и CoFeSeZn), отношений содержания МЭ (Rb/Co, Rb/Fe, Rb/Se и Rb/Zn), а также сочетаний отношения и произведений МЭ (Rb/(SeZn), Rb/(FeSeZn) и Rb/CoFeSeZn). Это позволило многократно увеличить разрыв между средними значениями маркёров при ОМ и ОС. Например, значения SeZn, FeSeZn и CoFeSeZn при ОС были соответственно в 9,0, 29,5 и 96,8 раз выше, чем при ОМ.

Для оценки чувствительности, специфичности и точности потенциальных маркёров ОС использовали общепринятые способы обработки данных. Среди исследованных потенциальных маркёров наиболее информативным оказалось произведение содержаний Se и Zn, хотя и другие более простые, например Se, или более сложные маркёры, например Rb/(SeZn), также показали высокие диагностические характеристики.

Разумеется, для определения содержания МЭ в образцах ткани очага поражения кости могут быть использованы любые современные аналитические методы. Главное преимущество использованного нами INAA заключается в том, что он не требует утилизации образца при проведении измерений и процесс подготовки образца к анализу практически ограничен его высушиванием в замороженном состоянии. Это позволяет, во-первых, сохранить образцы для последующих исследований, а, во-вторых, исключить возможность потерь или привнесения МЭ в образец во время пробоподготовки. Основным недостатком INAA связан с необходимостью использования ядерного реактора. Большинство альтернативных аналитических технологий требует разложения (вскрытия) образца путём озонения или растворения в кислотах. Известно, что эти манипуляции могут приводить к существенным потерям МЭ или их привнесениям в образец с кислотами. Поэтому эти методы требуют дополнительных мер контроля точности получаемых результатов, а, следовательно, они менее надёжны, а также более затратны по труду и времени. Среди современных аналитических методов, обеспечивающих быстрое определение содержания многих химических элементов, включая такие МЭ как Se и Zn, и при этом не требующих разложения образца, следует выделить энергодисперсионный рентгенофлуоресцентный анализ (EDXRF). Современный рынок предлагает большой выбор портативных приборов для EDXRF. По нашему мнению, именно EDXRF является наиболее перспективным методом для использования в клинической практике.

Выводы: Использование предложенных маркёров позволяет дифференцировать ОС от воспалённой и нормальной костной ткани с чувствительностью в диапазоне 89–100 %, специфичностью 85–100 % и точностью в пределах 89–98 %.

Ключевые слова: микроэлементы, костная ткань человека, остеомиелит, остеогенная саркома, дифференциальная диагностика, нейтронно-активационный анализ

Поступила: 01.03.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Linabery A.M., Ross J.A. Trends in childhood cancer incidence in the U. S. (1992–2004) // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 416–432.
2. De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children // *Acta Orthop. Belg.* 2005. Vol. 71. P. 505–515.
3. McCarthy J.J., Dormans J.P., Kozin S.H. et al. Musculoskeletal infections in children. Basic treatment principles and recent advancements // *J. Bone Joint Surg.* 2004. Vol. 86-A. P. 850–863.
4. Perlman M.H., Patzakis M.J., Kumar P.J. et al. The incidence of joint involvement with adjacent osteomyelitis in pediatric patients // *J. Pediatr. Orthop.* 2000. Vol. 20. P. 40–43.

5. Maraqa N.F., Gomez M.M., Rathore M.H. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in osteoarticular infections in children // *J. Pediatr. Orthop.* 2002. Vol. 22. P. 506–510.
 6. Wittig J. C., Bickels J., Priebat D. et al. Osteosarcoma A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment // *Amer. Family Physician.* 2002. Vol. 65. P. 1123–1132.
 7. Marina N., Gebhardt M., Teot L. et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma // *Oncologist.* 2004. Vol. 9. P. 422–441.
 8. DiCaprio M.R., Lindskog D.M., Husted D. et al. Knee pain in a 14-year-old girl // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005. Vol. 435. P. 267–275.
 9. Brenner W., Bohuslavizki K.H., Eary J.F. PET imaging of osteosarcoma // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 930–942.
 10. Steer A.C., Carapetis J.R. Acute hematogenous osteomyelitis in children: Recognition and management // *Paediatr. Drugs.* 2004. Vol. 6. P. 333–346.
 11. Zaichick V. Medical elementology as a new scientific discipline // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2006. Vol. 269. P. 303–309.
 12. Zherbin A.F., Zaichick V. Several aspects of applied neutron activation in medicine: The present state and development of activation analysis in the Institute of Medical Radiology // In: Proc. of the 2nd Meeting on New Nuclear-Physical Methods Used in Solving Scientific-Technical and National Economic Problems. Dubna: Joint Institute of Nuclear Research. 1976. P. 104–126.
 13. Калашников В.М., Зайчик В.Е. Определение азота, фтора и фосфора в тканях кости фотоядерной активацией // *Вопросы медицинской химии.* // *Вопросы медицинской химии.* 1977. Т. 23. № 1. С. 122–127.
 14. Zaichick V. The *in vivo* neutron activation analysis of calcium in the skeleton of normal subjects, with hypokinesia and bone diseases // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1993. Vol. 169. P. 307–316.
 15. Zaichick V. Instrumental activation and X-ray fluorescent analysis of human bones in health and disease // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1994. Vol. 179. P. 295–303.
 16. Zaichick V., Ovchjarenko N.N. *In vivo* X-ray fluorescent analysis of Ca, Zn, Sr, and Pb in frontal tooth enamel // *J. Trace Microprobe Tech.* 1996. Vol. 14. P. 143–152.
 17. Zaichick V., Morukov B. *In vivo* bone mineral studies on volunteers during a 370-day antiorthostatic hypokinesia test // *J. Appl. Radiat. Isot.* 1998. Vol. 49. P. 691–694.
 18. Zaichick V. *In vivo* and *in vitro* application of energy-dispersive XRF in clinical investigations: experience and the future // *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1998. Vol. 11. P. 509–510.
 19. Zaichick V., Ovchjarenko N., Zaichick S. *In vivo* energy dispersive X-ray fluorescence for measuring the content of essential and toxic trace elements in teeth // *J. Appl. Radiat. Isot.* 1999. Vol. 50. P. 283–293.
 20. Zaichick V., Snetkov A. Bone composition in children with rickets-like diseases before and during treatment // In: Mengen- und Spurenelemente. 20 Arbeitstagung. Jena: Friedrich-Schiller-Universität. 2000. P. 1109–1117.
 21. Zaichick V., Dyatlov A., Zaichick S. INAA application in the age dynamics assessment of major, minor, and trace elements in the human rib // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2000. Vol. 244. P. 189–193.
 22. Sastri C.S., Iyengar V., Blondiaux G. et al. Fluorine determination in human and animal bones by particle-induced gamma-ray emission // *Fresen. J. Anal. Chem.* 2001. Vol. 370. P. 924–929.
 23. Zaichick V., Tzaphlidou M. Determination of calcium, phosphorus, and the calcium/phosphorus ratio in cortical bone from the human femoral neck by neutron activation analysis // *J. Appl. Radiat. Isot.* 2002. Vol. 56. P. 781–786.
 24. Tzaphlidou M., Zaichick V. Neutron activation analysis of calcium/phosphorus ratio in rib bone of healthy humans // *J. Appl. Radiat. Isot.* 2002. Vol. 57. P. 779–783.
 25. Tzaphlidou M., Zaichick V. Calcium, phosphorus, calcium-phosphorus ratio in rib bone of healthy humans // *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Vol. 93. P. 63–74.
 26. Zaichick V., Tzaphlidou M. Calcium and phosphorus concentrations and calcium/phosphorus ratio in trabecular bone from femoral neck of healthy humans as determined by neutron activation analysis // *J. Appl. Radiat. Isot.* 2003. Vol. 58. P. 623–627.
 27. Zaichick V. INAA application in the age dynamics assessment of Ca, Cl, K, Mg, Mn, Na, P, and Sr contents in the cortical bone of human femoral neck // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2004. Vol. 259. P. 351–354.
 28. Zaichick V. Sex and age related Ca/P ratio in trabecular bone of iliac crest of healthy humans. In: Macro and Trace Elements. 22 Workshop, Vol. 1. Jena: Friedrich-Schiller-Universität. 2004. P. 248–255.
 29. Tzaphlidou M., Zaichick V. Sex and age related Ca/P ratio in cortical bone of iliac crest of healthy humans // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2004. Vol. 259. P. 347–349.
 30. Zaichick V. INAA application in the assessment of selected elements in cancellous bone of human iliac crest // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2007. Vol. 271. P. 573–576.
 31. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental neutron activation analysis of trace element contents in the rib bone of healthy men // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2009. Vol. 281. P. 47–52.
 32. Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, K, Mg, Mn, Na, P, and Sr contents in the crowns of human permanent teeth // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2009. Vol. 281. P. 41–45.
 33. Zaichick S., Zaichick V. The effect of age and gender on 38 chemical element contents in human iliac crest investigated by instrumental neutron activation analysis // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2010. Vol. 24. P. 1–6.
 34. Zaichick S., Zaichick V. The effect of age and gender on 38 chemical element contents in human femoral neck investigated by instrumental neutron activation analysis // *Biol. Trace Elem. Res.* 2010. Vol. 137. P. 1–12.
 35. Zaichick S., Zaichick V. Neutron activation analysis of Ca, Cl, Mg, Na, and P content in human bone affected by osteomyelitis or osteogenic sarcoma. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2012. Vol. 293. P. 241–246.
 36. Zaichick V. Chemical elements of human bone tissue investigated by nuclear analytical and related methods // *Biol. Trace Elem. Res.* 2013. Vol. 153. P. 84–99.
 37. Zaichick V. Data for the Reference Man: skeleton content of chemical elements // *Radiat. Environ. Bioph.* 2013. Vol. 52. P. 65–85.
 38. Zaichick V., Zaichick S. The Ca, Cl, Mg, Na, and P mass fractions in human bone affected by Ewing's sarcoma // *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. Vol. 159. P. 32–38.
 39. Зайчик В.Е., Калашников В.М., Бизер В.А. Определение *in vivo* Ga, Na и Cl в опухолях костей конечностей человека активацией нейтронами // *Ядерно-физические методы элементного анализа в биологии и медицине.* – Обнинск: НИИМР, 1980. С. 58–74.
 40. Zaichick V., Zaichick S. Instrumental effect on the contamination of biomedical samples in the course of sampling // *J. Anal. Chem.* 1996. Vol. 51. P. 1200–1205.
 41. Zaichick V. Sampling, sample storage and preparation of biomaterials for INAA in clinical medicine, occupational and environmental health // In: Harmonization of Health-Related Environmental Measurements Using Nuclear and Isotopic Techniques. Vienna: International Atomic Energy Agency. 1997. P. 123–133.
 42. Zaichick V. Application of synthetic reference materials in the Medical Radiological Research Centre // *Fresen. J. Anal. Chem.* 1995. Vol. 352. P. 219–223.
 43. Zaichick V., Kolotov A.V., Dogadkin N. Comparative analysis of major and trace elements in bone reference materials, IAEA H-5 (animal bone) and NIST SRM 1486 (bone meal) // In: Macro and Trace Elements. 21 Workshop. Jena: Friedrich-Schiller-Universität 2002. P. 39–47.
 44. Корело А.М., Зайчик В.Е. Компьютерная программа расчета оптимальных режимов многоэлементного нейтронно-активационного анализа медицинских и биологических объектов // *Активационный анализ в охране окружающей среды.* – Дубна: ОИЯИ, 1993. С. 326–332.
 45. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Наука. 1967. 208 с.
 46. Zaichick V. Losses of chemical elements in biological samples under the dry ashing process // *Trace Elements in Medicine.* 2004. Vol. 5. No. 3. P. 17–22.
 47. Rossmann M., Zaichick S., Zaichick V. Determination of key chemical elements by energy dispersive X-ray fluorescence analysis in commercially available infant and toddler formulas consumed in UK // *Nutr. Food Technol. Open Access* 2016. Vol. 2. No. 4. P. 1–6. DOI: 10.16966/2470-6086.130.
- Для цитирования:** Zaichick V. Levels of Trace Elements in the Affected Area of Bone in the Diagnosis of Osteomyelitis and Osteogenic Sarcoma // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 34–43.
DOI: 10.12737/article_5b179763e503b3.98376905

А.А. Маркович, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров, А.С. Крылов, Д.А. Комановская, А.Д. Рыжков

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЦИНТИГРАФИИ РЕЦЕПТОРОВ СОМАТОСТАТИНА С ^{111}In -ОКТРЕОТИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Москва. E-mail: m_goncharov@mail.ru

А.А. Маркович – к.м.н., с.н.с.; С.В. Ширяев – д.м.н., зав. лаб., президент Онкологического общества молекулярной визуализации, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Американской коллегии ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (США); М.О. Гончаров – врач-радиолог; А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации; Д.А. Комановская – врач-радиолог; А.Д. Рыжков – д.м.н., в.н.с.

Реферат

Цель: Изучить возможности метода сцинтиграфии рецепторов соматостатина с ^{111}In -октреотидом для повышения эффективности диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) различных локализаций.

Материал и методы: В исследование было включено 125 пациентов с НЭО различных локализаций. Активность вводимого ^{111}In -октреотида составляла 200–250 МБк (удельная эффективная доза 0,054 мЗв/МБк), что позволяет проводить как планарное исследование, так и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Исследование проводилось через 24 ч после внутривенного введения радиоиндикатора на гибридной системе ОФЭКТ/РКТ Symbia T2 (Siemens, Германия).

Результаты: Проанализирована эффективность сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом. Исследование значений характеристических параметров показало, что чувствительность метода составляет 73 % (95 % ДИ: 63–83 %), специфичность – 97 % (95 % ДИ: 88–100 %), точность метода 79 % (95 % ДИ: 71–87 %). Значение прогностической ценности положительного результата составляет 99 % (95 % ДИ = 94–100 %), прогностической ценности отрицательного результата – 55 % (95 % ДИ: 40–70 %).

Наблюдается высокая частота истинно положительных результатов, при этом частоты истинно и ложноотрицательных результатов достоверно не отличаются (средняя частота ложноотрицательных результатов попадает в значение доверительного интервала для частоты истинно отрицательных результатов). Метод обладает высоким значением прогностической ценности положительного результата, что дает право утверждать о высокой вероятности наличия нейроэндокринного новообразования при получении положительного результата.

Выводы: Метод сцинтиграфии рецепторов соматостатина с использованием отечественного меченного аналога соматостатина в диагностике НЭО обладает высокой эффективностью (эффективность метода, вычисленная как среднее значение параметров чувствительности и специфичности, составляет 85 % (95 % ДИ: 66–100 %)).

Ключевые слова: ^{111}In -октреотид, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов

Поступила: 02.04.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

Введение

Ранняя диагностика злокачественных образований до сих пор является одной из первоочередных задач современной медицины. Для этого используются различные методы, в т.ч. с применением современной диагностической аппаратуры и диагностических препаратов, но существуют группы заболеваний, которые трудно диагностировать, даже используя широкий спектр новых методов исследования. Одной из таких патологий являются нейроэндокринные опухоли (НЭО).

НЭО – гетерогенная группа новообразований, происходящая из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Продолжаются дискуссии об особенностях биологического поведения и клинико-морфологических характеристиках этих новообразований [1, 2]. На НЭО приходится, по разным данным, от 0,5 до 2,2 % от общего числа опухолей. Заболеваемость нейроэндокринными опухолями составляет 2–5 случаев на 100 тыс. человек в год [2–4]. Интерес специалистов к данной проблеме обуславливается и значительным (пятикратным в течение 30 лет) увеличением частоты НЭО. Наибольший риск заболеть этим видом опухолей приходится на возраст 50–55 лет, кроме нейроэндокринных новообразований аппендикса, которые чаще возникают в возрасте до 30 лет [5, 6]. Мужчины болеют чаще, чем женщины (соотношение составляет 2,5:1) [7–9].

Для точной диагностики лучше всего применять методы, имеющие высокую специфичность по отношению к данной группе новообразований. Так как особенностью НЭО является гиперэкспрессия рецепторов соматостатина на поверхности клеток, это позволяет использовать для их визуализации методы радионуклидной диагностики, основанные на применении рецептор-специфических радиофармацевтических препаратов (РФП). Данные методы относятся к методам функциональной визуализации и позволяют оценить жизнеспособность опухолевых тканей, количественно оценить биологическую активность [10].

Высокой диагностической эффективностью обладает радионуклидное исследование с ^{111}In -октреотидом. Отечественный препарат «Октреотид, ^{111}In » в качестве активного носителя содержит синтетический октапептид (октреотид), являющийся аналогом гормона соматостатина. Биологическое действие соматостатина опосредуется через специальные рецепторы. Поскольку клетки опухолей нейроэндокринной системы характеризуются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина, оправдано применение РФП на основе синтетических аналогов соматостатина в целях диагностики этих новообразований. Таким образом, сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом может быть использована для определения рецепторного статуса опухолевых клеток и позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, помогает принять решение о целесообразно-

сти биотерапии аналогами соматостатина или таргетной радионуклидной терапии, при условии высокого уровня их экспрессии и функциональной активности. Радионуклидное исследование с меченым октреотидом предоставляет уникальную информацию, которую невозможно получить другими визуализирующими методами.

Сцинтиграфия с РФП, аналогом которого является отечественный ^{111}In -октреотид, уже порядка 25 лет успешно применяется в зарубежных клиниках для диагностики, в т.ч. инеירוэндокринных опухолей. Несмотря на то, что в России препарат активно используется с 2007 г., до сих пор в отечественной литературе можно встретить весьма ограниченное количество публикаций, посвященных данной тематике [11–13]. И это обусловлено, как указывалось выше, не столько низкой частотой НЭО в структуре онкологической заболеваемости, сколько, прежде всего, недостаточным числом медицинских учреждений, где возможно выполнение сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. Поэтому возникла необходимость в получении дополнительной информации для оценки его диагностической эффективности и особенностей фармакокинетики при практическом применении. Данная работа посвящена определению эффективности сцинтиграфии с использованием отечественного ^{111}In -октреотида в комплексной диагностике нейроэндокринных опухолей различной локализации.

Материал и методы

Пациенты

В настоящее исследование были включены пациенты, находившиеся под наблюдением в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 2007 по 2016 гг., с морфологически подтвержденными НЭО различных локализаций.

Количество включенных в исследование больных 125, из них 83 (66 %) женщины и 42 (34 %) мужчины. Средний возраст пациентов составил 50,5 лет (от 17 до 81 года). Карциноидный синдром имелся у 60 пациентов (13 мужчин и 47 женщин), у трех больных НЭО проявлялись в виде АКТГ-эктопированного синдрома (1 мужчина и 2 женщины). Данные о биохимических показателях крови были доступны для 96 больных, среди них у 11 человек были нормальные показатели, у 59 человек наблюдалось патологическое повышение уровня хромогранина А.

Среди пациентов, которым проводилось иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферации Ki67 для диагностированных или резецированных опухолей составил не менее 2 % у 31 больного, более 2 % и не менее 15 % – у 46 пациентов, а свыше 15 % – у 25 человек.

Подготовка пациентов к исследованию

Перед исследованием отменялся прием октреотида пролонгированного действия (за месяц до исследования) или короткого действия (за 3–4 дня). Рекомендуемый интервал между химиотерапией и проведением исследования составлял 3 нед. За день до

проведения исследования было рекомендовано сделать очистительную клизму для уменьшения фонового накопления препарата в кишечнике. Непосредственно перед исследованием пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь.

Радиофармпрепарат

Октреотид выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенных инъекций. Препарат готовится из лиофилизата и раствора ^{111}In -хлорида: раствор ^{111}In -хлорида вводится во флакон с лиофилизатом, после растворения лиофилизата полученный раствор инкубируется 30 мин при комнатной температуре (не выше 25 °С). Готовый препарат можно использовать в течение 6 ч. Препарат связывается с рецепторами соматостатина 2 и 5 подтипов.

Радионуклид ^{111}In имеет период полураспада 67,37 ч (2,8 сут). При распаде испускает гамма-кванты с энергией 0,171 и 0,245 МэВ.

Пациентам внутривенно вводился РФП с активностью 200–250 МБк. Удельная эффективная доза РФП составляет 0,054 мЗв/МБк. Таким образом, пациенты получали лучевую нагрузку 10,8–13,5 мЗв. Пациенты, которым проводилась ОФЭКТ/РКТ, дополнительно получали дозовую нагрузку, составляющую в среднем 1,84 мЗв во время рентгеновской компьютерной томографии. Суммарная лучевая нагрузка при проведении ОФЭКТ/РКТ составила 12,6–15,3 мЗв.

Лучевые нагрузки для сцинтиграфии и КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13 и МУ 2.6.1.2944-11 соответственно.

Диагностическая аппаратура

В работе использован гибридный сканер Symbia T2 (Siemens, Германия), объединяющий функции гамма-сцинтиграфии и низкоэнергетичной двухсрезовой КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°. Гамма-камера оборудована плоскопараллельными коллиматорами высокого разрешения для средних энергий (для поглощения рентгеновского излучения, образующегося при взаимодействии гамма-квантов и материала коллиматора) и сопряжена с рабочей станцией Syngo (Siemens, Германия) для анализа, хранения и обработки информации. Параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 50 с.

Анализ характеристических параметров диагностического метода

Оценивались следующие характеристические параметры метода:

- Диагностическая чувствительность (ДЧ) – способность метода выявлять заболевание в группе больных.
- Диагностическая специфичность (ДС) – способность метода исключить заболевание в группе здоровых пациентов.
- Диагностическая точность (ДТ) – способность метода правильно выявлять больных и здоровых пациентов.

Таблица 1

Таблицы абсолютных частот наблюдений. Используется для оценки количества истинно положительных (ИП), ложноположительных (ЛП), истинно отрицательных (ИО) и ложноотрицательных (ЛО) результатов

Радионуклидное исследование с ^{111}In -октреотидом	Наличие НЭО			$\Sigma = a + b$
	Есть очаги	Болен	Здоров	
		ИП (a)	ЛП (b)	
Нет очагов	ЛО (c)	ИО (d)	$\Sigma = c + d$	
Σ	$\Sigma = a + c$	$\Sigma = b + d$	$\Sigma = a + b + c + d$	

- Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста.
- Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.
- Диагностическая эффективность (ДЭ) – параметр, характеризующий качество метода в диагностике определенной патологии.

В результате проведения исследования возможно получение положительного или отрицательного результата. После сравнения диагностического заключения исследования с ^{111}In -октреотидом с данными других методов, строилась четырехпольная таблица (табл. 1). При совпадении результата исследования с истинным наличием/отсутствием НЭО, в соответствующую ячейку таблицы заносилось количество таких заключений.

Характеристические параметры метода вычислялись по следующим формулам [14]:

$$\text{ДЧ} = a/(a + c); \quad (1)$$

$$\text{ДС} = d/(b + d); \quad (2)$$

$$\text{ДТ} = (a + d)/(a + b + c + d); \quad (3)$$

$$\text{ПЦПР} = a/(a + b); \quad (4)$$

$$\text{ПЦОР} = d/(c + d); \quad (5)$$

$$\text{ДЭ} = (\text{ДЧ} + \text{ДС})/2. \quad (6)$$

Далее вычислялись значения доверительных интервалов характеристических параметров метода.

Результаты и обсуждение

Для корректной интерпретации результатов и адекватного анализа полученных данных необходимо было в первую очередь проанализировать структуру имеющейся выборки пациентов. В выборке пациентов распределение НЭО по локализациям указано на рис. 1. Из полученного распределения можно сделать вывод, что большинство очагов НЭО располагались не в кишечнике, в связи с чем их интерпретация не вызывала особых затруднений. Большая доля пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага (НПО) говорит о том, что при интерпретации скинтиграмм необходимо особое внимание обратить на накопление препарата в брюшной полости, где может располагаться возможный первичный очаг.

Для анализа эффективности метода в первую очередь проводилась визуальная оценка скинтиграмм, по-

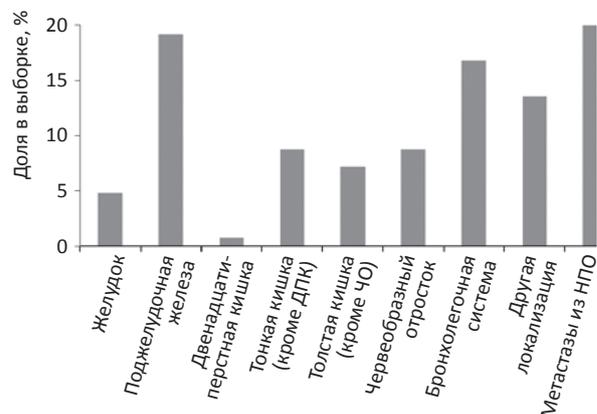


Рис. 1. Распределение нейроэндокринных опухолей по локализации в представленной выборке пациентов. ДПК – двенадцатиперстная кишка, НПО – не выявленный первичный очаг. В подпункт «другая локализация» попали случаи локализации очагов НЭО в мягких тканях, мочевыделительной системе, средостении и др.

лученных при проведении скинтиграфии рецепторов соматостатина с ^{111}In -октреотидом, с целью определения наличия или отсутствия очагов патологической гиперфиксации используемого РФП.

Результаты проведения исследования с ^{111}In -октреотидом представлены в виде скинтиграмм в режиме сканирования «всё тело» и в виде однофотонных эмиссионных компьютерных томограмм, совмещенных с рентгеновскими компьютерными томограммами. Ниже приведены примеры наиболее наглядных скинтиграмм в режиме сканирования «всё тело» (рис. 2–4).

В случае, когда при планарной скинтиграфии в режиме «всё тело» очаг визуализируется нечётко или достоверность результата сомнительна, возможна его визуализация с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. На рис. 5 изображена эмиссионная томограмма, совмещенная с компьютерной томограммой пациента, у которого скинтиграмма в режиме «всё тело» была отрицательна, а при проведении магнитно-резонансной томографии визуализировался очаг в печени. При рентгеновской компьютерной томографии поражённая ткань печени визуально слабо отличается от нормальной (измерение радиационной плотности тканей не проводилось).

На рис. 6 изображена эмиссионная томограмма, совмещенная с компьютерной томограммой, на которой визуализированы очаги в костях, некоторые из которых видны на рентгеновской компьютерной томограмме. Благодаря исследованию ОФЭКТ визуализировано большее число метастазов, чем при проведении РКТ.

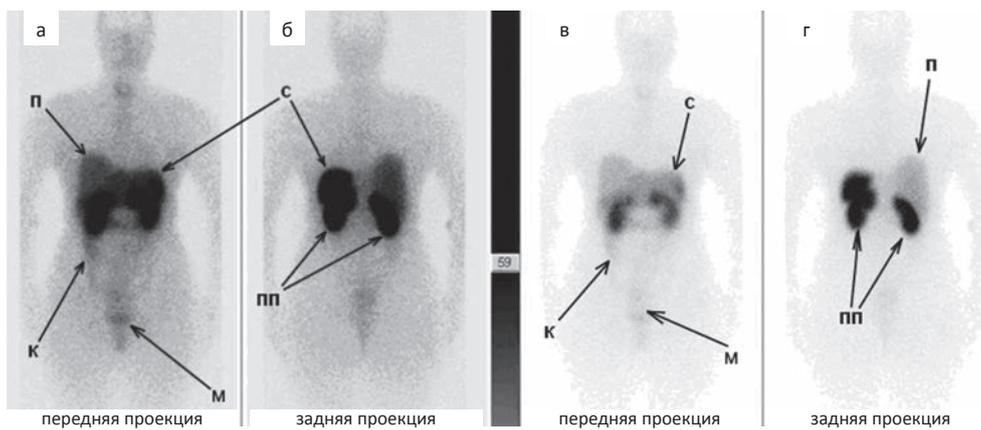


Рис. 2. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г), демонстрирующие физиологическое распределение препарата ^{111}In -октреотида при проведении исследования в режиме «всё тело». Наблюдается накопление препарата в печени (п), почках (пп), селезенке (с), мочевом пузыре (м), кишечнике (к)



Рис. 3. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г) с ^{111}In -октреотидом, демонстрирующие крупный очаг НЭО на шее. Указан стрелкой



Рис. 4. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г) с ^{111}In -октреотидом. Множественные метастазы НЭО (указаны стрелками) в костях (к), печени (п), мягких тканях (м). Первичный очаг (п.о.) находится в толстой кишке

Для определения эффективности сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом после визуальной оценки полученных сцинтиграмм вычислялось количество положительных и отрицательных результатов исследования. Проводилось сравнение с данными других

методов и определялось количество ИП, ИО, ЛП и ЛО результатов. Далее вычислялись характеристические параметры изучаемого метода для определения его эффективности.

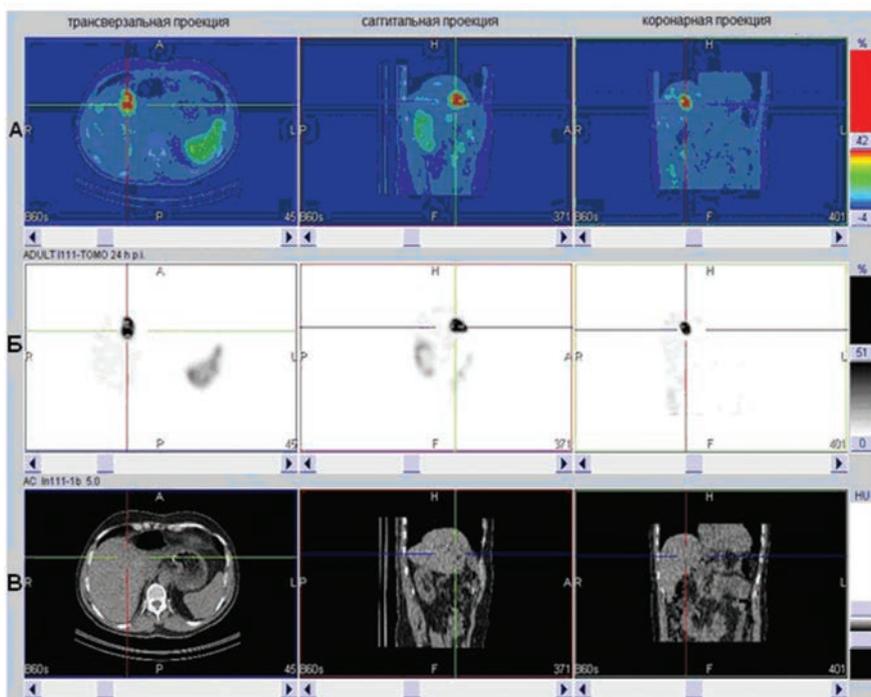


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ живота с ¹¹¹In-октреотидом. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (А), ОФЭКТ (Б), РКТ (В). Визуализирован метастаз НЭО в печень, не выявленный на сцинтиграммах в режиме «всё тело», но определяемый при проведении МРТ. На РКТ ткань печени визуально не изменена. Наблюдается физиологическое накопление РФП соответственно селезенке, почкам, толстой кишке

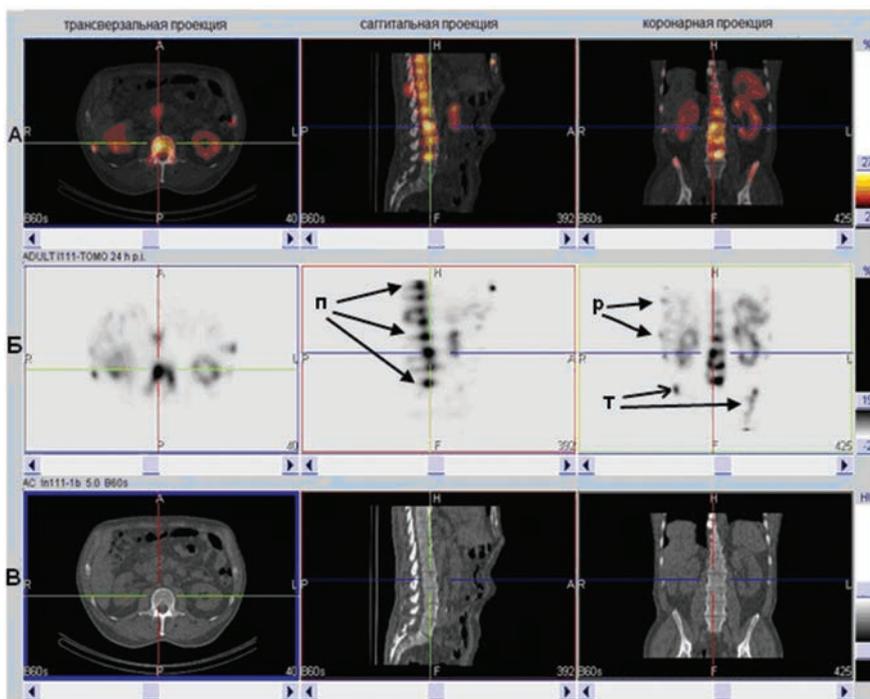


Рис. 6. ОФЭКТ/КТ живота с ¹¹¹In-октреотидом. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (А), ОФЭКТ (Б), РКТ (В). Визуализируется множественное специфическое поражение костей (позвонков (п), костей таза (т), некоторых ребер (р)). На РКТ определяются лишь некоторые очаги. Не обнаруживается поражение ребер и костей таза, остистых отростков позвонков и тел некоторых позвонков. Наблюдается физиологическое накопление РФП соответственно селезенке, почкам, толстой кишке

Абсолютные частоты возникновения истинно и ложноположительных, а так же истинно и ложноотрицательных результатов вносились в табл. 2.

Значения характеристических параметров метода представлены на рис. 7.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследуемый метод обладает высокой эффективностью в

диагностике НЭО (среднее значение эффективности составляет 85 %), при проведении исследования наблюдается высокая частота ИП результатов, при этом частоты ИО и ЛО результатов достоверно не отличаются (средняя частота ЛО результатов попадает в значение доверительного интервала для частоты ИО результатов).

Таблица 2

Значения абсолютных частот результатов радионуклидного исследования с ¹¹¹In-октреотидом при диагностике НЭО различной локализации

Радионуклидное исследование с ¹¹¹ In-октреотидом	Наличие НЭО			
	Есть очаги	Болен	Здоров	Σ
Нет очагов	25	31	56	
Σ	93	32	125	

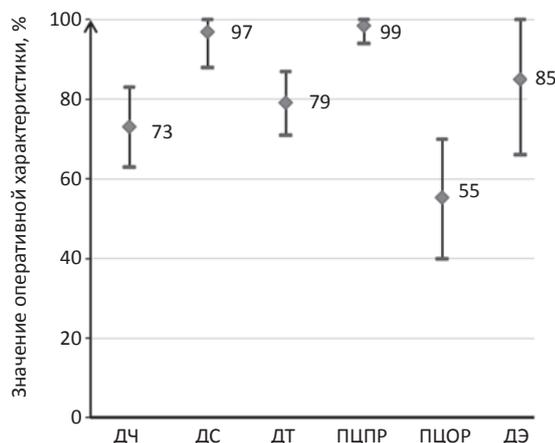


Рис. 7. Значения характеристических параметров метода скинтиграфии с использованием ¹¹¹In-октреотида в диагностике НЭО различной локализации

Метод обладает высоким значением прогностической ценности положительного результата, что означает высокую вероятность наличия нейроэндокринного новообразования при получении положительного результата.

Для определения характеристических параметров скинтиграфии с ¹¹¹In-октреотидом выборка пациентов составила 125 человек. Такой объем выборки позволяет получить статистически достоверные результаты на интересующем уровне значимости ($p = 0,05$).

Чувствительность изучаемого метода составила 73 % (95 % ДИ = 63–83 %). Данный результат согласуется с результатами зарубежных авторов [15–17]. Сравнительно невысокие значения чувствительности объясняются наличием ЛО результатов, полученных в большинстве случаев вследствие ограничения пространственного разрешения метода (выявляются очаги диаметром только от 1,5–2 см). У некоторых пациентов с отрицательными результатами скинтиграфии при последующем проведении лапаротомии были обнаружены мелкие очаги (диаметром до 0,5 см) диффузно разбросанные на протяжении 30–50 см тонкой кишки. Затруднение в выявлении подобных очагов обусловлено также наличием абдоминального фона, не позволяющего визуализировать мелкие очаги. В таких случаях, когда предполагаемый первичный очаг расположен в области кишечника, наиболее эффективными методами поиска новообразований являются позитронно-эмиссионная томография с применением соединений, специфичных для нейроэндокринных опухолей [18, 19], или интраоперационный поиск очагов с использо-

ванием меченных радиоактивными изотопами аналогов соматостатина и аппарата типа gamma probe [20].

Специфичность изучаемого метода, вычисленная в ходе данного исследования, составила 97 % (95 % ДИ = 88–100 %). Значение ниже 100 % получено по причине наличия ЛП результата вследствие накопления ¹¹¹In-октреотида в кишке (возможно, вызванное нарушением пассажа кишечного содержимого). В настоящей работе не получено ЛП результатов вследствие наличия сопутствующих заболеваний, при которых возможно накопление используемого РФП, поскольку данные о наличии таких заболеваний учитывались при анализе скинтиграмм. Повышенное накопление изучаемого РФП в щитовидной железе пациентов с различными формами тиреоидита не принималось за положительный результат. Данные о значении специфичности соответствуют данным, полученным другими авторами [15].

Для практического применения метода важно знать значения прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Зная эти параметры, с определенной степенью уверенности можно говорить о наличии/отсутствии заболевания при получении положительного/отрицательного результата исследования.

Высокое значение прогностической ценности положительного результата 99 % (95 % ДИ = 94–100 %) говорит о том, что в случае получения положительного результата скинтиграфии с ¹¹¹In-октреотидом с вероятностью 99 % можно говорить о наличии заболевания. В то же время, при получении отрицательного результата исследования вероятность отсутствия заболевания составляет 55 % (значение прогностической ценности отрицательного результата составляет 55 % (95 % ДИ = 40–70 %), что говорит о необходимости дальнейшего диагностического поиска. Данные, полученные в настоящей работе, хорошо согласуются с данными, полученными другими авторами, а также более ранних отечественных публикаций. Стоит заметить, что эти данные были получены на выборках малой мощности, без указания доверительных интервалов; вводимая активность была меньшей, чем в данном исследовании [5, 18].

Диагностическая точность изучаемого метода (параметр, характеризующий долю правильно поставленных диагнозов) составляет 79 % (95 % ДИ = 40–70 %), что согласуется с данными других авторов [18]. Кроме того, возможность получения большего объема информации, чем при использовании классических методов визуализации (при проведении ОФЭКТ/РКТ ткань с патологическим накоплением ¹¹¹In-октреотида на

рентгеновских компьютерных томограммах выглядела интактной), позволяет рекомендовать метод в качестве метода выбора при диагностике НЭО различной локализации. Это подтверждается высокой эффективностью метода (параметр, отражающий среднее значение диагностической чувствительности и специфичности), составляющей 85 % (95 % ДИ = 66–100 %).

Использование сканирования с ^{111}In -октреотидом позволяет адекватно оценить радикальность оперативного лечения. В частности, при проведении данной работы двум пациентам проводилось повторное исследование после оперативного вмешательства, в одном случае результат повторного исследования был идентичен первичному, что говорит о нерадикально выполненной операции; во втором случае часть очагов была удалена во время хирургической операции, но один очаг был пропущен. Таким образом, метод позволяет увеличить эффективность лечения в случаях, когда проводится оперативное вмешательство. В некоторых случаях проведение сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом позволяло выявить рецидив заболевания. В двух случаях был обнаружен первичный очаг в кишке, не выявленный ранее другими методами и впоследствии подтвержденный в ходе лапаротомии.

Выводы

1. Исследование значений характеристических параметров метода радионуклидной диагностики НЭО с ^{111}In -октреотидом для первичных пациентов показало, что чувствительность метода составляет 73 % специфичность – 97 %, точность метода – 79 %. Значение прогностической ценности положительного результата составляет 99 %, прогностической ценности отрицательного результата – 55 %. Метод сцинтиграфии рецепторов соматостатина с использованием отечественного аналога соматостатина в диагностике НЭО обладает высокой эффективностью, составляющей 85 %.

2. Результаты использования отечественного аналога соматостатина, меченого ^{111}In , соответствуют эффективности методики с использованием аналогичных зарубежных РФП.

3. Высокие значения положительной прогностической ценности свидетельствуют о том, что положительный результат с высокой вероятностью подтверждает наличие заболевания, но невысокое значение параметра прогностической ценности отрицательного результата не дает с уверенностью опровергнуть наличие НЭО при отрицательном результате исследования, поэтому в случае получения отрицательного результата сцинтиграфии рецепторов соматостатина необходимо продолжить диагностический поиск.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finnerty B.M., Gray K.D., Moore M.D. et al. Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic perspective // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. № 9. P. 341–353. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i9.341.
2. Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas // *Neoplasia.* 2017. Vol. 19. № 12. P. 991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.

3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Современный взгляд на проблему. – М.: Литтерра. 2007. 104 с.
4. Hemminki K., Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 8. P. 2204–2210.
5. Егоров А.В., Кондрашкин С.А., Фоминых Е.В. и соавт. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // *Анналы хирургической гепатологии.* 2009. Т. 14. № 4. С. 1–7.
6. Oberg K. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours – current views on diagnosis and treatment // *Eur. Oncol. Rev.* 2005. P. 1–6. URL: <https://www.iart.academy/images/letteratura/O/oberg.pdf>.
7. Симоненко В.Б. Нейроэндокринные опухоли. – М.: Медицина. 2003. 216 с.
8. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Пикин О.В. и соавт. Нейроэндокринные опухоли легких. Опыт диагностики и лечения // *Вестник Москов. онкол. общества.* 2010. Т. 11. № 572. С. 3–5.
9. Ni S.J., Sheng W.Q., Du X. Pathologic research update of colorectal neuroendocrine tumors // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 14. P. 1713–1719.
10. Yu R., Wachsman A. Imaging of neuroendocrine tumors: indications, interpretations, limits, and pitfalls // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 2017. Vol. 46. № 3. P. 795–814. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.008.
11. Ширяев С.В. Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей // *Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология.* 2010. № 3. С. 50–52.
12. Солодоцкий В.А., Иванова В.В., Панышин Г.А., Ставицкий Р.В. Возможности применения радиофармацевтического препарата «Октреотид ^{111}In » в онкологической практике // *Радиология-практика.* 2010. № 4. С. 42–48.
13. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного рака поджелудочной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2008. Т. 53. № 1. С. 53–62.
14. Реброва О.Ю.: Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера. 2002. 312 с.
15. Bombardieri E., Coliva A., Maccauro M. et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 54. № 1. P. 3–15.
16. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 895–902. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7194
17. Koopmans K.P., Jager P.L., Kema I.P. et al. ^{111}In -octreotide is superior to ^{123}I -metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. № 8. P. 1232–1237. DOI: 10.2967/jnumed.107.047738.
18. Gnanasegaran G., O'Doherty M.J. Imaging neuroendocrine tumours with radionuclide techniques // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33. № 2. P. 105–126.
19. Lee S.T., Kulkarni H.R., Singh A., Baum R.P. Theranostics of neuroendocrine tumors // *Visc Med.* 2017. Vol. 33. № 5. P. 358–366. DOI: 10.1159/000480383.
20. Gay E., Vuillez J. P., Palombi O. et al. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas // *Neurosurgery.* 2005. Vol. 57. Suppl. 1. P. 107–113.

Для цитирования: Маркович А.А., Ширяев С.В., Гончаров М.О., Крылов А.С., Комановская Д.А., Рыжков А.Д. Оценка эффективности сцинтиграфии рецепторов соматостатина с ^{111}In -октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 44–51.

DOI: 10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853

Evaluating the Effectiveness of Somatostatin Receptors Scintigraphy with ¹¹¹In-Octreotide in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors

A.A. Markovich, S.V. Shiryaev, M.O. Goncharov, A.S. Krylov, D.A. Komanovskaya, A.D. Ryzhkov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: m_goncharov@mail.ru

A.A. Markovich – PhD Med, Senior Researcher; S.V. Shiryaev – Dr. Sc. Med., Head of Lab., President of the OSMI, Member of the EANMMI, Member of the ACNMMI, Member of the SNMMI; M.O. Goncharov – Radiologist; A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, Member of the EANMMI; D.A. Komanovskaya – Radiologist; A.D. Ryzhkov – Dr. Sc. Med., Leading Researcher

Abstract

Purpose: Exploring methods to improve diagnosis of neuroendocrine tumors (NET) in different locations using somatostatin receptors scintigraphy with ¹¹¹In-octreotide.

Material and methods: The study included 125 patients with NET in different locations. Activity of injected ¹¹¹In-octreotide was 200–250 MBq (effective dose – 0.054 mSv/MBq), which allows to carry out a planar study as and single photon emission computed tomography. The study was performed after 24 hours on intravenous injection of indicator on the combined SPECT/CT machine Symbia T2 (Siemens, Germany).

Results: In the sample of patients, NET distribution by localization is indicated in Fig. 1. The results of the study with ¹¹¹In-octreotide are presented in the form of scintigrams in the whole body scanning mode and in the form of single-photon emission computer tomograms combined with CT. To determine the effectiveness of scintigraphy with ¹¹¹In-octreotide, after a visual evaluation of the scintigrams obtained, the number of positive and negative results of the study was calculated. A comparison was made with the data of other methods and the number of TP, TN, FP, and FN results was determined. Further, the characteristic parameters of the method studied were calculated to determine its effectiveness. The study of values of characteristic parameters showed that the sensitivity was 73 % (95 % CI: 63–83 %), specificity – 97 % (95 % CI: 88–100 %) accuracy is 79 % (95 % CI: 71–87 %). The value of the positive predictive value of 99 % (95 % CI: 94–100 %), the predictive value of negative results – 55 % (95 % CI: 40–70 %).

While the study shows a high frequency of TP results, while the frequencies of the TN and FN results are not significantly different (the average frequency of the FN results falls within the confidence interval for the frequency of the TN results). The method has a high value of the prognostic value of the positive result, which gives the right to assert about the high probability of the presence of a neuroendocrine neoplasm in obtaining a positive result. In the present study, no FP results were obtained due to the presence of concomitant diseases, in which accumulation of used radiopharmaceutical is possible, since the data on the presence of such diseases were taken into account in the analysis of scintigrams. The data obtained in this paper are in good agreement with the data obtained by other authors, as well as early Russian publications. It is worth noting that the data of domestic authors were obtained on a small sample, without specifying confidence intervals; the injected activity was less than in this study. In addition, the possibility of obtaining more information than using classical imaging methods (for SPECT/CT, the tissue with the pathological accumulation of ¹¹¹In-octreotide appeared to be intact on CT), allows us to recommend the method as a method of choice in the diagnosis of NET of different localization.

Conclusions: The method of somatostatin receptors scintigraphy using domestic analogue of somatostatin in the diagnosis of NET has a high efficiency (efficiency of the method, calculated as the average value of the parameters of sensitivity and specificity of 85 % (95 % CI: 66–100 %).

Key words: ¹¹¹In-octreotide, neuroendocrine tumors, somatostatin receptor scintigraphy

REFERENCES

1. Finnerty BM, Gray KD, Moore MD, et al. Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic perspective. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(9):341-53. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i9.341.
2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991-1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
3. Gorbunova VA, Orel NE, Egorov GN, Kuzminov AE. Highly differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids) and neuroendocrine tumors of the pancreas. A modern view of the problem. Moscow, Litterra; 2007. 104 p. Russian.
4. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92(8):2204-10.
5. Egorov AV, Kondrashin SA, Fominikh EV, et al. Analogs of Somatostatin in Diagnostics and Managements of Neuroendocrine Tumors. *Annals of HPB surgery.* 2009;14(4):71-8. Russian.
6. Oberg K. Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours – current views on diagnosis and treatment. *Eur Oncol Rev.* 2005. P. 1-6. Available from: <https://www.iart.academy/images/letteratura/O/oberg.pdf>.
7. Simonenko VB. Neuroendocrine tumors. Moscow, Medicine; 2003. 216 p. Russian.
8. Trakhtenberg AH, Frank GA, Pikin OV, et al. Neuroendocrine tumors of the lungs. Experience of diagnosis and treatment. *Herald of the Moscow Cancer Society.* 2010;11(572):3-5. Russian.
9. Ni SJ, Sheng WQ, Du X. Pathologic research update of colorectal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010;16(14):1713-9.
10. Yu R, Wachsmann A. Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):795-814. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.008.
11. Shiryaev SV. The possibilities of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology.* 2010;(3):50-2. Russian.
12. Solodotsky VA, Ivanova VV, Panshin GA, Stavitsky RV. Possibilities of using the radiopharmaceutical Octreotide ¹¹¹In in oncological practice. *Radiology-Practice.* 2010;(4):42-8. Russian.
13. Shiryaev SV, Odzharova AA, Orel NE, et al. Scintigraphy with ¹¹¹In-octreotide in Diagnosis of Carcinoid Tumors of Different Location and Highly-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2008;53(1):53-62. Russian.
14. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow. 2002. 312 p. Russian.
15. Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M, et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. *Quart J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(1):3-15.
16. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):895-902. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7194.
17. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. ¹¹¹In-octreotide is superior to ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. *J Nucl Med.* 2008;49(8):1232-7. DOI: 10.2967/jnumed.107.047738.
18. Gnanasegaran G, O'Doherty MJ. Imaging neuroendocrine tumours with radionuclide techniques. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):105-26.
19. Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of neuroendocrine tumors. *Visc Med.* 2017;33(5):358-66. DOI: 10.1159/000480383.
20. Gay E, Vuillez JP, Palombi O, et al. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas. *Neurosurgery.* 2005;57 Suppl 1:107-13.

For citation: Markovich AA, Shiryaev SV, Goncharov MO, Krylov AS, Komanovskaya DA, Ryzhkov AD. Evaluating the Effectiveness of Somatostatin Receptors Scintigraphy with ¹¹¹In-Octreotide in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(3):44-51. Russian. DOI: 10.12737/article_5b179a86bf0387.39000853

О.К. Курпешев¹, J. van der Zee²**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ**

1. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
2. Онкологический институт Эразмусского медицинского центра, Роттердам, Нидерланды

О.К. Курпешев – зав. отд., д.м.н., член Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO);
 Я. ван дер Зий – Ph.D., MD, член Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

Реферат

В обзоре представлен анализ результатов III фазы рандомизированных исследований комбинированного и комплексного лечения онкологических больных с использованием гипертермии (ГТ). Анализ показал, что ГТ в большинстве случаев значительно улучшает результаты лучевой (ЛТ), химио (ХТ)- и химиолучевой терапии (ХЛТ) больных с местнораспространенными, рецидивными и метастатическими формами опухолей, а у инкурабельных больных достигается паллиативный эффект. Основными причинами отсутствия эффекта от локорегионарной ГТ (ЛРГТ) являются низкие температурно-экспозиционные режимы нагревания (< 40 °С, < 60 мин), вследствие несовершенства методики, неправильного выбора гипертермической установки, типа аппликатора, частоты электромагнитного (ЭМ) излучения.

Изучено влияние ГТ на токсические эффекты лучевой и химиолучевой терапии на нормальные ткани. Представлен экономический эффект от использования метода.

В связи с различными принципами работы гипертермических аппаратов, общего стандарта проведения ГТ у онкологических больных не существует, для каждой установки и локализации опухоли он должен разрабатываться индивидуально.

Ключевые слова: гипертермия, рандомизация, лучевая терапия, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиотерапия, термохимиолучевая терапия

Поступила: 29.11.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

СОКРАЩЕНИЯ

Бл	Блеомицин	ОВ	Общая выживаемость
БРВ	Безрецидивная выживаемость	ОВББ	ОВ без болезни
ВББ	Выживаемость без болезни	ОО	Объективный ответ (ПО+ЧО)
ВДП	Время до прогрессирования	ОП	Операция
ВТГТ	Внутриканевая гипертермия	ПО	Полный ответ
ВТЛТ	Внутриканевая ЛТ	ПредОП	Предоперационная
ВПГТ	Внутриполостная ГТ	ПЭ	Паллиативный эффект
ВПЛТ	Внутриполостная ЛТ	ППЭ	Продолжительность ПЭ
ВБП	Выживаемость без прогрессирования	рПО	Патоморфологический полный ответ
ВЧГТ	Высокочастотная ГТ	РМЖ	Рак молочной железы
ГТ	Гипертермия	РШМ	Рак шейки матки
ГТХП	ГТ химиоперфузия	СВЧГТ	Сверхвысокочастотная ГТ
ДЛТ	Дистанционная ЛТ	СЛТ	Сочетанная лучевая терапия
Докс	Доксорубин	СМТ	Саркома мягких тканей
ЁГТ	Ёмкостная ГТ	СОД	Суммарная очаговая доза
ИПХП	Интраперитонеальная химиоперфузия	ТУР	Трансуретральная резекция
ИПГТХП	Интраперитонеальная ГТ химиоперфузия	ТЛТ	Термолучевая терапия
Иф	Ифосфамид	ТХТ	Термохимиотерапия
КЭ	Клинический эффект (ОО+Стабилизация)	ТХЛТ	Термохимиолучевая терапия
КФ	Классическое фракционирование	УВЧГТ	Ультравысокочастотная ГТ
ЛБРВ	Локальная безрецидивная выживаемость	УЗГТ	Ультразвуковая ГТ
ЛРГТ	Локорегионарная ГТ	ФГТ	Фокусированная ГТ
ЛТ	Лучевая терапия	ХП	Химиопрепараты
ЛК	Локальный контроль	ХТ	Химиотерапия
МГц	Мегагерц	ЦФ	Циклофосфан
МОВ	Медиана общей выживаемости	Цис	Цисплатин
ММС	Митомицин С	ЧО	Частичный ответ
Мгс	Метастаз	Эп	Эпирубицин
НМРЛ	Немелкоклеточный рак легких	Эт	Этопозид
НИГТ	Наружная излучательная ГТ		

Введение

В течение нескольких десятилетий в России, ряде стран западной Европы, США, Японии, а за последние 10–15 лет – в Китае активно ведутся исследования по применению гипертермии (ГТ) в комбинированном и комплексном лечении онкологических больных [1–9]. В экспериментальных исследованиях ГТ значительно усиливала действие ионизирующей радиации и химиопрепаратов (ХП) на злокачественные новообразования.

Её вклад в эффективность лечения зависел от уровня температуры и продолжительности нагревания, т.е. от дозы тепла. В клинике в большинстве исследований получен высокий вклад ГТ в результаты ЛТ, ХТ и ХЛТ, однако в ряде работ её роль в противоопухолевом лечении не была установлена [10–15].

Целью обзора является анализ результатов III фазы рандомизированных исследований комбинированного и комплексного лечения онкологических больных с использованием ГТ, установление причин отсутствия

эффекта и критическая оценка неадекватных методов нагрева опухолей.

Результаты исследований

Проведен электронный поиск публикаций по результатам рандомизированных исследований по применению ГТ в клинической онкологии за период 1980–2016 гг. в системе PubMed, Кокрановской базе данных систематических обзоров, в регионарных и международных журналах, материалах международных конгрессов, съездов и конференций. Всего опубликованы данные 92 рандомизированных исследований (III фаза) с I–II уровнями доказательности. После ознакомления с условиями проведения исследования, из дальнейшего анализа была исключена 31 работа: 28 – с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией (ИПГТХП) при раке органов желудочно-кишечного тракта и 3 – с гипертермической химиоперфузией (ГТХП) нижней конечности при меланоме. Причиной исключения явилось несоответствие схемы ХТ в контрольной группе больных, в которых вместо нормотермической химиоперфузии проводили системную ХТ [16–24]. В ряде случаев исследуемая группа отличалась от контроля и объемом циторедуктивной операции [20]. Таким образом, в работах больных контрольной группы находились в более «невыгодных» условиях и, естественно, в исследуемых группах, т.е. с ГТ, в большинстве случаев были получены более высокие результаты лечения.

В итоге анализу подверглись результаты 61 рандомизированного исследования, в которых формально были соблюдены одинаковые условия лечения в исследуемой и контрольной группах.

По странам эти работы распределились следующим образом: Китай – 18, Япония – 10, США – 7, Нидерланды – 4, Индия – 4, Италия – 3, Англия – 2 и по 1 в Германии, Австралии, Белоруссии, Польше, Канаде, Дании, Австрии. Кроме того, проведены 5 международных исследований: «Япония–Китай–Индия–Украина–Ю.Корея», «Нидерланды–Норвегия–Германия», «США–Норвегия–Дания–Германия», «Канада–Англия–Нидерланды», «США–Украина». Еще 1 исследование проведено в рамках Европейского научного общества по гипертермической онкологии (European Society for Hyperthermic Oncology – ESHO).

Из 61 исследований в 59 была использована ЛРГТ, в 2 – общая. В свою очередь, ЛРГТ в 1 работе проведена с помощью ультразвуковой ГТ (УЗГТ), в 2 – использована ГТХП, в 56 – СВЧ-, УВЧ- или ВЧ-гипертермия (классификация ЭМ-излучений дана в привычной для россиян старой системе). В последнем случае в 21 исследовании использована наружная излучательная ГТ (НИГТ), 11 – ёмкостная ГТ (ЁГТ), 11 – внутрисполостная ГТ (ВПГТ), 4 – внутритканевая ГТ (ВТГТ). Для 9 работ, проведенных в Китае, из-за недоступности полноценного текста конкретные методики электромагнитной ГТ не известны.

Многоцентровые рандомизированные исследования описаны в 14 работах: по одной при саркомах мягких тканей (СМТ), опухолях органов малого таза, меланоме кожи, по 2 – при раке мочевого пузыря, пря-

мой кишки, молочной железы, рецидивах и метастазах поверхностных локализаций, 3 – при раке молочной железы (РМЖ).

Из 61 рандомизированного исследования в 54 изучен вклад ГТ в эффективность комбинированного лечения больных с опухолями различной локализации, в 7 – другие аспекты применения ее в клинике. В последнем случае в 2 работах сравнивалась эффективность высоких и низких уровней нагрева при термолучевой терапии (ТЛТ) рецидивов РМЖ или опухолях поверхностных локализаций [25, 26]. В этих исследованиях было показано, что эффективность ТЛТ зависит от температурно-экспозиционного режима ГТ. В третьей работе сравнивали два режима ТЛТ на опухоли поверхностных локализаций, при которых ГТ проводили 1 или 2 раза в неделю [27]. Целью этой работы явилось выяснение роли термотолерантности в эффективности ТЛТ. Установлено отсутствие различий двух режимов ТЛТ, что свидетельствовало об отсутствии влияния термотолерантности на результаты лечения. В четвертой – сравнивалась эффективность ТЛТ с ХЛТ (с цисплатиной – Цис) при местнораспространенном РШМ [28]. В этой работе было установлено отсутствие значимых различий между двумя методами лечения. В пятой работе сравнивали результаты лечения больных канцероматозом плевры при гипертермической перфузии физиологического раствора с цисплатиной (45 °С) и только дистиллированной водой, нагретой до 48 °С, без ХТ [29]. В последнем случае был достигнут такой же эффект, что и при ГТХП с температурой 45 °С. Индекс Карновского в обеих группах повысился на 40 %, медиана выживаемости также была одинаковой и достигла 12,9–13 мес. Авторы считают, что при противопоказаниях к ХТ лечебный эффект может быть достигнут при применении одной гипертермической перфузии с более высокой температурой без ХП. В шестой – изучали иммуномодулирующий эффект общей ГТ у больных колоректальным раком. Показано, что через 1–2 сут после операции у больных, подвергшихся предоперационной общей ГТ, по сравнению с группой больных, не получавших это лечение, в крови значительно повышалось содержание опухоль-некротического фактора, белков теплового шока с массой 60 и 90 кД и снижался уровень прокальцитонина [30]. В седьмой – сравнивалась эффективность работы двух моделей устройства HYPERCollar от установки BSD-2000 при лечении больных с опухолями органов области головы и шеи [31].

В 54 рандомизированных исследованиях, посвященных изучению вклада ГТ в эффективность противоопухолевой терапии, для объективной оценки полученных результатов были вынуждены провести систематизацию данных некоторых авторов. Из-за недоступности полного содержания 9 публикаций, посвященных ТЛТ РШМ в КНР, в обзоре анализированы данные мета-анализа этих работ, проведенных Yan X.Y. et al. [32]. Из-за отсутствия отдельных публикаций результатов 5 независимых рандомизированных исследований по ТЛТ РМЖ, проведенных в онкологических центрах Европы и Канады, в обзор включена обобщающая эти исследования статья Vernon C. et al. [33]. В некоторых работах группы больных состояли

из нескольких подгрупп, различающихся по методике лечения или по локализации опухолей, в связи с чем их анализ проводился в отдельности. В частности, из группы больных с опухолями органов малого таза были выделены подгруппы пациентов раком шейки матки, прямой кишки и мочевого пузыря [34, 52, 56], а из группы сарком мягких тканей (СМТ) выделена подгруппа с ретроперитонеальными и абдоминальными локализациями опухоли [35, 36]. Больные РШМ, представленные Chen H.W. et al. [37], в зависимости от методики лечения были разделены на 2 подгруппы – с ТЛТ и ТХЛТ.

Таким образом, вклад ГТ в эффективность противопухолевого лечения был проанализирован в 47 исследованиях, в которых участвовали 5099 больных. По срокам публикаций эти работы распределились следующим образом: 1980–1989 гг. – 7, 1990–1999 гг. – 18, 2000–2009 гг. – 10 и 2010–2016 гг. – 12.

Результаты изучения вклада ГТ в эффективность ЛТ, ХТ и ХЛТ представлены в табл. 1, 2, 3 соответственно.

На начальном этапе исследования, ГТ в комбинации с другими методами лечения применялась в паллиативных целях у больных с рецидивами и/или метастазами опухолей и чаще всего у неоперабельных больных. Полученные данные показали, что данный метод в большинстве случаев значительно улучшает как непосредственные, так и ближайшие, а в некоторых случаях и отдаленные результаты лечения. Его вклад в противопухолевоe лечение был выражен особенно при местнораспространенных или рецидивных опухолях, т.е. при радио- и химиорезистентных формах. В целом из 47 исследований значимый вклад ГТ в результаты лечения хотя бы по одному из изученных критериев был получен в 35 (74 %) работах, в 12 (26 %) – он полностью отсутствовал.

Считаем необходимым более подробно остановиться на некоторых полученных результатах.

Perez S.A. et al. [42] по протоколу Общества радиотерапевтических онкологов (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)) провели сравнительное изучение эффективности ЛТ и ТЛТ. Объектом исследования являлись поверхностно расположенные рецидивные и метастатические опухоли у 236 больных. Для нагревания авторы использовали СВЧ-излучение (915 МГц) и поэтому не всегда могли создать ГТ режим при больших объемах новообразований. При размерах опухоли менее 2 см уровень температуры 41–43 °С был зарегистрирован во всех случаях, при 3–4 см – в 70 %, 4 см и более – лишь в 30 %. Поэтому у больных с новообразованиями не менее 3 см не был выявлен значимый вклад ГТ в эффективность ЛТ, а при размерах менее 3 см она значительно влияла на результаты ЛТ. Частота развития рецидивов в течение 12 мес у больных с ПО опухоли при ТЛТ составила 7 %, ЛТ – 45 %. По расчетам авторов, вероятность локального контроля в течение этого срока во всей группе больных с ТЛТ составила 82 %, ЛТ – 12 % ($p = 0,02$).

По данным You Q-S et al. [55], Harima Y. et al. [70], при ТЛТ и ТХЛТ больных РШМ с IB–IVA ст., по сравнению с соответствующим контролем, получен значимо высокий эффект по частоте полного ответа (ПО)

опухоли. Однако показатели 5-летней общей (ОВ), безрецидивной выживаемости (БВ) и выживаемости без болезни (ВББ) хотя и были выше на 9–17 %, но различие было статистически не значимо. По данным метаанализа результатов 9 исследований по ТХЛТ РШМ, проведенных в Китае, был отмечен высокий вклад ГТ по критерию ПО опухоли и 1–2-годовой ОВ [69]. Chen H.W. et al. [37] представили результаты лечения двух подгрупп больных РШМ. В одной подгруппе они изучали эффективность ГТ при ЛТ, в другой – при ХЛТ. В первой подгруппе ГТ не влияла на результаты ЛТ, во 2-ой – она значимо повысила частоту ПО опухолей на ХЛТ, с 50 до 83 % ($p = 0,04$). Van der Zee J. et al. [34, 56], Franckena M. et al. [52] отметили преимущество ТЛТ, по сравнению с ЛТ, у больных раком органов малого таза по показателю ПО опухоли, 3-летнего локального контроля (ЛК) и ОВ. Затем авторы из этой группы выделили 3 подгруппы больных: РШМ, прямой кишки и мочевого пузыря, которые показали разную эффективность ТЛТ. При раке прямой кишки максимальный вклад ГТ заключался только в паллиативном эффекте (ПЭ), раке мочевого пузыря – 3-летнем ЛК и ОВ, РШМ – 12-летнем ЛК и ОВ.

Mitsumori M. et al. [50], при многоцентровом (5 учреждений) изучении эффективности ГТ при ЛТ больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) получили значимое различие по 1-годовому ЛК при ТЛТ по сравнению с ЛТ. В этом исследовании следует обратить внимание еще на 2 обстоятельства. Первое – частота развития отдаленных метастазов после ТЛТ была значимо выше, чем в группе с ЛТ и была равна 25 % (у 10 из 40) и 5 % (у 2 из 40) соответственно, $p = 0,02$. Второе – нагрев опухоли осуществляли при низких температурных режимах. Уровень температуры в опухоли при исследованиях в различных центрах отличался значительно и варьировал от 37 до 43 °С. Наиболее высокие температурные режимы приводятся из госпиталя Китайско-Японской дружбы (39–43 °С, в среднем 40 °С), Киевского городского онкологического диспансера (41–42 °С, в среднем 41 °С) и клиники университета Сун-Ят-сена (37–42 °С, в среднем 40 °С). Температура в опухоли у больных госпиталя Марикнол (Maryknoll Hospital, Ю.Корея) не поднималась выше 37 °С, а в госпитале святой Марии (St. Mary's Hospital, Ю.Корея) находилась в пределах 38–39 °С. По нашему мнению, низкие температурные режимы (38–39 °С) были недостаточны для радиосенсибилизации опухолевых клеток, но достаточны для стимуляции их роста и развития отдаленных метастазов.

Issels R.D. et al. [35] под эгидой EORTC-ESHO провели изучение эффективности неoadьювантной ТХТ (НеоТХТ) высоко-злокачественных (G 2–3), локализованных форм сарком мягких тканей (СМТ). В работу был включен 341 пациент с различными локализациями и гистiotипами СМТ. На первом этапе больные получали в среднем 4 курса индукционной ХТ (с интервалом в 3 нед). В 1-й и 4-й дни каждого курса ХТ в исследуемой группе проводили ГТ (8 сеансов, при режиме 42 °С, 60 мин). После курса ХТ осуществляли широкое иссечение опухоли с последующей ЛТ в СОД 50–60 Гр (63–64 % больным), затем еще 4 курса ХТ по

Таблица 1

Сравнительные результаты лучевой и термолучевой терапии

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, ЛТ/ТЛТ	Режим ЛТ	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		P
						ЛТ	ТЛТ	
38	Разные опухоли поверхностной локализации	15/15	ДЛТ 20–60 Гр	УЗГТ. № 8–30, 43 °С, 15 мин до и 30 мин после ЛТ	ПО	7	47	0,065 ^{##}
39	Меланома: – рецидивы – метастазы	65/63: 9/7 56/56	ДЛТ, 3 фракции по 8–9 Гр	НИГТ (144–915 МГц), № 3, 43°С, 30 мин	ПО ОО ЛК – 5 л.	35 72 27	62 82 45	0,003 0,02 0,006
40	Первичные и рецидивные опухоли области головы и шеи, таза (84 % после ЛТ)	86/87	ВТЛТ, куммулятивная СОД <100 Гр	ВТГТ (РЧ или СВЧ). № 1–2, 42,5 °С, 30–60 мин, до или после ВТЛТ	ПО ЛК – 2 г. ОВ – 2 г.	54 37 29	57 43 36	>0,05 >0,05 >0,05
41	Метастазы и рецидивы разных опухолей поверхностной локализации, 3>7 см.	48/44	ДЛТ, СОД 35–70 Гр	НИГТ (600–915 и 2450 МГц) и ЁГТ: (8 и 13 МГц). № 4–8, 41–45 °С, 40 мин, 1 раз в неделю	ОО	63	82	<0,05
42	Метастазы и рецидивы разных опухолей расположенных поверхностно	117/119	ДЛТ, РД 4 Гр, СОД в среднем 32 Гр	НИГТ (915 МГц). № 8, 42,5 °С, 45–60 мин, 2 раза в неделю	Результаты для опухолей < 3см*: – вероятность локального контроля в группах – частота рецидивов для опухолей с ПО – 1 г.	12 45	82 7	0,02 0,05
43	Мультиформная глиобластома (≤5 см)	39/40	ОП+ ДЛТ (СОД 59 Гр) + ВТЛТ (СОД 60 Гр)	ВТГТ (915 МГц), 42,5–50 °С, 30 мин (после ДЛТ и ВТЛТ)	ВДП МОВ ОВ – 2 г.	33 нед 76 нед 15	49 нед 85 нед 31	0,045 0,045 0,02
44, 45	Метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи, IV ст.	23/21	ДЛТ, СОД 64–70 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 2–6, 42,5 °С, 30 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	41 24 0	83 69 53	0,016 0,015 0,02
46	Рак органов обл. головы и шеи (I–IV ст.)	32/33	ДЛТ, КФ, СОД 50 Гр	ЁГТ (27 МГц). № 10–14, 42,5 °С, ≥ 20 мин, 2 раза в неделю	ПО (III–IV ст.) ОВ без болезни (III–IV ст.) – 1,5 г.	31 13 8	55 46 25	0,08 0,01 0,03
47	Рак органов обл. головы и шеи, T ₃ –T ₄ (II–IV ст.)	26/28	ДЛТ, СОД 66–70 Гр	ЁГТ. № 5–7, 42,3°С, 30 мин, 2 раза в неделю	ПО МОВ,	42 145 сут	79 241 сут	<0,05 <0,05
48	Рак назофарингеальной обл., T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₀ (I–IV ст.)	90/90	ДЛТ, СОД 70 Гр (43 % больных с T ₃₋₄ получали ХТ (Цис+5ФУ)	ВПГТ (915 МГц). № 7, 42,5–43 °С, 50 мин	ПО (T ₂) ПО (T ₃) ЛК (T ₁₋₄) – 5 л. ВВП (T ₁₋₄) – 5 л.	80 77 79 59	97 97 91 69	0,03 0,03 0,022 0,042
49	Рак пищевода, (≤7 см)	66/59	ДЛТ, СОД 60 Гр без ГТ, 40 Гр с ГТ	ВПГТ (915 МГц). № 4–8, 43,5 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 1–2 раза в неделю	ОВ – 1 г. ОВ – 3 г.	59 24	81 42	<0,05 <0,05
33	РМЖ: 1. Первичный 2. Рецидивы после: – ЛТ – ХТ ± гормонотерапия	135/171 12/18 123/153 90/120 33/33	ДЛТ, СОД для первичной опухоли 60–69 Гр, для рецидивов – 40–47 Гр	НИГТ (2450, 915, 433 МГц). № 2–8, ч/з 30–90 мин после ДЛТ, 42,5–43 °С, 30–60 мин, 1–2 раза в неделю	ПО для группы в целом ПО для ранее облученных опухолей ЛК для б-ных с ПО – 3 г.	41 31 20	59 57 47	0,001 <0,05 0,007
50	НМРЛ, IIВ–IIIВ ст.	40/40	ДЛТ, СОД 57–70 Гр	ЁГТ. № 3–7, 39–41 °С, в среднем 60 мин, 1 раз в неделю	ОО ЛК – 1 г. ОВ – 1 г.	38 29 38	45 68 43	0,49 0,036 0,87
11	Рак желудка	98/95	ПредОП ДЛТ, 4 фр. по 5 Гр	НИГТ (460 МГц). № 4, 120 Вт, 60–70 мин	ОВ – 3 г. ОВ – 5 л.	52 45	58 51	>0,05 >0,05
34	Местнораспространенный рак органов малого таза	176/182	ДЛТ, СОД 56–67 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 3 г. ОВ – 3 г.	39 23 24	55 36 30	0,0003 0,04 0,03
10	РШМ, IIIВ ст.	31/33	СЛТ, 60–75 Гр	ЁГТ (27 МГц). № 10, без охлаждения кожи, 42,5 °С, 15–20 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 2 г. ОВ – 2 г.	58 46 73	74 67 81	0,21 >0,05 >0,05
51	РШМ, II–III ст.	22/20	СЛТ, 65–80 Гр	ВПГТ (27 МГц). № 12, 42–43 °С, 30 мин, 3 раза в неделю	ЛК – 18 мес	50	70	>0,05
37**	РШМ, IIВ(23 %), IIIВ(77 %) ст.	30/30	СЛТ 70–75 Гр, РД ВПЛТ 5–10 Гр, № 5	ВПГТ. № 6, ч/з 1 ч. после ДЛТ, 42 °С, 45 мин, 2 раза в нед. Вид ЭМ-излучения не известен	ПО	47	60	>0,05
34, 52	РШМ, IIВ–IVА ст. (подгруппа)	49/52	СЛТ, СОД в среднем 67 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 12 л. ОВ – 12 л.	57 37 20	83 56 37	0,003 0,01 0,03

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, ЛТ/ТЛТ	Режим ЛТ	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ЛТ	ТЛТ	
53	РШМ, ПИВ ст.	20/20	СЛТ, СОД 82 Гр	ЁГТ. № 3, 41,8 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО БРВ – 3 г.	50 49	80 80	0,048 0,048
13	РШМ, ПИВ–IVA ст.	55/55	СЛТ, 46–86 Гр	ЁГТ (8 МГц). № 4–7, 42°С, 60 мин	ЛК – 3 г.: ПИВ–IVA ст. ПВ ст. ОВ – 3 г.: ПИВ–IVA ст. ПВ ст.	70 74 81 74 94	70 73 68 73 55	>0,05 0,80 >0,05 0,80 0,016
54	Рак прямой кишки	5/9	ДЛТ, СОД 40 Гр, предОП	ЁГТ (8 МГц). № 8–10, >42 °С, 40–50 мин, 2 раза в неделю	ЧО	20	100	<0,05
55	Рак прямой кишки	38/44	ДЛТ, СОД 30–40 Гр, предОП.	ВПГТ (915 МГц). № 6–8, 45–50 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО ОВ – 5 л.	5 50	23 67	<0,05 >0,05
34, 56	Рак прямой кишки (подгруппа): – первичные – рецидивные	71/72 12/12 59/60	ДЛТ, СОД 57 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42°С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПЭ ППЭ	25 7 мес	45 17 мес	0,04 >0,05
12	Рак прямой кишки: рецидивы, нерезектабельные опухоли	37/36	ДЛТ, СОД 43–45 Гр	НИГТ (434 МГц). № 4–52 (в среднем 26), за сеанс 2–3 раза по 10 мин с 30 мин интервалом, 2–3 раза в неделю	ПО ОВ – 2 г.	5 19	6 11	>0,05 >0,05
57	Рак мочевого пузыря, T ₁₋₃ N ₀ M ₀	51/51	ДЛТ, СОД 20–25 Гр, 5 фр., ч/з 3 дня ОП	ВПГТ (13,56 МГц). № 1–3, 43±0,5 °С, 60 мин	ОВ – 3 г. БРВ 3 г.	67 59	94 79	<0,05 <0,05
34	Рак мочевого пузыря (подгруппа), T ₂₋₄ (ПВ–IV ст.)	56/58	ДЛТ, СОД 64–66 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 3 г. ОВ – 3 г.	51 33 22	73 42 28	0,01 >0,05 >0,05

Примечание: # – В этой и других таблицах стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках; ## – по нашим расчетам $p = 0,035$; * – для опухолей размером ≥ 3 см различия между ЛТ и ТЛТ по всем показателям не значимы; ** – в одном исследовании сравнивали 2 схемы применения ГТ: в комбинации с ЛТ (табл. 1) и с ХЛТ (табл. 3)

Таблица 2

Сравнительные результаты химио- и термехимиотерапии

Литература	Диагноз	Число б-х, ХТ/ТХТ	Основное лечение	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ХТ	ТХТ	
58	Рак мочевого пузыря, T _a –T ₁ , G ₁₋₃	23/29	ММС (внутрипузырно) + ТУР	ВПГТ (915 МГц). № 6–8, 42,5–46 °С, 60 мин	рПО	22	66	0,01
59, 60	Рак мочевого пузыря, T _a –T ₁ , G ₁₋₃	42/41	ТУР + ММС (внутрипузырно)	ВПГТ (915 МГц). № 12, 42±2 °С, ≥ 40 мин	БРВ – 2 г. ВБВ – 10 л.	38 15	82 53	<0,05 0,001
61	Рак желудка, T ₂₋₄	18/22	ОП+ ИПХП (ММС + Цис)	ИПГТП. № 1, 41–42 °С, 60 мин (для профилактики перитонеального мтс)	ОВ – 3 г.	51	68	<0,05
62	Рак желудка, T ₂ –T ₄	44/48	ОП+ИПХП (ММС,Цис)	ИПГТП. № 1, 42–43 °С, 60 мин	ОВ – 5 лет	43	61	>0,05
35	Саркома мягких тканей (СМТ), G ₂₋₃ (все локализации, первичные, рецидивы)	172/169	ХТ (Эт+Иф+Докс), по 4 цикла до и после ОП. Между курсами ХТ у	НИГТ (70–120 МГц). № 16, 42 °С, 60 мин, по 2 сеанса на каждом цикле ХТ	ОО ЛК – 4 г. ВБВ – 4 г.	13 55 35	29 66 42	0,002 0,003 0,011
36 (подгруппа б-х [35])	СМТ забрюшинной и абдоминальной областей, с R ₀ –R ₁ резекцией (G ₂₋₃)	73/76	63–64 % больных ЛТ в СОД 50–60 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 16, 42 °С, 60 мин, по 2 сеанса на каждом цикле ХТ	ЛК – 5 л. ВБВ – 5 л.	45 27	56 34	0,04 0,04
63	РМЖ, T ₂₋₃	13/15	4 курса ХТ (Докс+ЦФ) + ОП	ФГТ (915 МГц) после 1 и 2 курса ХТ, 44,6–45,6 °С, в среднем по 35 мин	Уменьшение размера опухоли в среднем по группе	59	88	0,048
64	Рак пищевода T ₂ –T ₄	20/20	ХТ (Бл+Цис) + ОП	ВПГТ (13,56 МГц). № 6, 42,5–44 °С (30 мин) на поверхности опухоли	ПЭ ОО Выраженный лечебный патоморфоз	40 25 14	70 50 58	0,055 0,095 <0,05
65	Метастазы в печени	14/12	Введение в печёночную артерию: Эп+ ММС+ 5ФУ	ЁГТ (8 МГц), 40–60 мин, 1 раз в неделю	ОО	7	40	>0,05
66	Канцероматоз плевры при: – РМЖ – НМРЛ	50/52: 16/15 34/37	Интраплеврально Цис, 1 раз в нед. № 2	ЁГТ (8 МГц). № 4, 41,5 °С, 60 мин, 2 раза в неделю	ОО: – РМЖ – НМРЛ	54 56 53	81 87 78	0,01 >0,05 <0,05
67	Плоскоклеточный рак легких	22/22	Докс, ЦФ, Винкристин	Общая ГТ. № 3, 41±0,5 °С, 60 мин	ОО	36	68	<0,05

Таблица 3

Сравнительные результаты ХЛТ и ТХЛТ

Литература	Диагноз	Число б-х, ХЛТ/ТХЛТ	Основное лечение	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ХЛТ	ТХЛТ	
37*	РШМ, Пб(23 %) и ПбВ(77 %) ст.	30/30	СЛТ, СОД 90–95 Гр, Цис	ВПГТ (№ 6) ч/з 1 ч после ДЛТ, 42 °С, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО	50	83	0,04
68	РШМ, II–III ст.	109/96	СЛТ, СОД 75–80 Гр, Цис	ВПЛТ, ВТГТ (0,5 МГц), № 4, ≥42,5 °С, 45 мин	ЛК – 3 г. ВББ – 3 г.	84 67	88 60	>0,05 >0,05
69	РШМ, IА–IV ст. (мета-анализ 9 работ)	333/336	СЛТ, СОД 70–90 Гр, Цис, 5–ФУ	ВПГТ (915 МГц) или ЁГТ (13,56 МГц). № 4–12 по 60 мин, 1–2 раза в неделю	ПО ОВ – 1 г. ОВ – 2 г.	51 80 65	73 92 81	<0,05 <0,05 <0,05
15	РШМ, (с Пб–ПбВ ст. – 70–71 %)	51/49	СЛТ (СОД – нет данных)+ Цис	НИГТ (70–120 МГц), № 4, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО БРВ – 5 л. ОВ – 5 л.	74 59 66	79 55 60	>0,05 >0,05 >0,05
70	РШМ, IВ–IВА	50/51	СЛТ, СОД 78 Гр + Цис	ЁГТ (8 МГц). № 4–6, T _{max} 42,2 °С, 60 мин в среднем, 1 раз в неделю	ПО ЛБРВ – 5 л. ОВ – 5 л. ОВББ – 5 л.	78 71 65 61	88 80 78 71	0,047 >0,05 >0,05 >0,05
71	Метастазы рака назофарингеальной области, N ₂ –N ₃	78/76	ДЛТ СОД 70–78 Гр + Цис	НИГТ (915 МГц). № 3–14, 41,5–42 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	49 60 39	62 73 52	0,014 0,001 0,001
72	Рак назофарингеальной области	40/43	ДЛТ СОД 70–74 Гр, 4 курса ХТ (Паклитаксел + Цис)	ЁГТ (13,5 МГц). № 21, 41–43 °С на поверхности опухоли, 60 мин	ВББ ОВ – 3 г.	38 мес 54	48 мес 73	0,048 0,041
73	Рак пищевода, I–IV ст.	34/32	ПредОП ДЛТ (СОД 30 Гр) с ХТ (Бл или Цис)	ВПГТ (13,5 МГц). № 5–8, 42,5–44 °С на поверхности опухоли, 30 мин, 2 раза в неделю	рПО ОВ – 3 г.	6 24	25 50	<0,05 >0,05
74	Злокачественная глиома, G ₃₋₄ : – первичная – рецидивная после ОП	15/15 9/8 6/7	ДЛТ (СОД 60 Гр) + ХТ (темозоломид)	ВТГТ (13,5 МГц). № 1, 43 °С на периферии опухоли, 60 мин + (ДЛТ+ХТ)**	Средний диаметр опухоли до лечения Через 3 мес после лечения	5,13 см 6,0 см (+17 %)	4,99 см 2,8 см (-44 %)	0,01

Примечание: * – Авторы в одном исследовании сравнивали 2 схемы лечения с ГТ: в комбинации с ЛТ (табл. 1) и с ХЛТ (табл. 3), ** – ДЛТ+ХТ проведены всем больным в контрольной группе, в основной – только больным с рецидивами опухоли, больные с первичной опухолью получали только ВТГТ

той же схеме, что и до операции с ГТ или без нее. В результате в исследуемой группе, за исключением пациентов с СМТ конечностей, результаты лечения были значимо выше по критериям ОО, медианы локального контроля (МЛК) и выживаемости без болезни (ВББ). Полученные данные позволили ESMO рекомендовать включение ГТ в стандарты лечения нерезектабельных форм СМТ [75]. Позже Angele M. K. et al. [36] из той же группы выделили подгруппу больных с СМТ забрюшинной и абдоминальной области с резекцией R₀–R₁. Результаты показали, что и в этой группе ЛРГТ значимо повышала 5-летнюю ВББ и ЛК.

Особый интерес представляют работы Kang M et al. [71], которые на регионарных метастазах (N₂–N₃) назофарингеального рака показали не только высокий эффект ТХЛТ по сравнению с ХЛТ, но и изучили его зависимость от уровня температуры, последовательности воздействия ГТ и ЛТ, а также количества сеансов ГТ. По их данным, частота ПО, оцененная в различные сроки наблюдения (3 мес и 5 лет), не зависела от последовательности нагревания и облучения, но она была значимо лучше при нагревании свыше 43 °С, по сравнению с температурой ниже 43 °С. Кроме того, при менее чем 4 сеансах ГТ частота ПО опухолей было значимо ниже, чем при 4–10 сеансах. Однако увеличение количества сеансов ГТ свыше 10 приводило к снижению этого по-

казателя. И, не менее важный факт, ГТ регионарных метастазов не приводила к повышению частоты развития отдаленных метастазов, после ХЛТ она составила 44 %, ТХЛТ – 37 % (p = 0,397).

Работа Engelhardt R. [67] является единственным рандомизированным исследованием по оценке эффективности общей ГТ (ОГТ). У больных плоскоклеточным раком легких с регионарными метастазами он наблюдал значимо высокий эффект по частоте ОО опухоли после применения ОГТ в комбинации с ХТ по сравнению с одной ХТ.

Полученные результаты применения ГТ для опухолей различной локализации представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что неудачи ГТ отмечены, в основном, у больных с опухолями внутренних органов, т.е. при их глубоком расположении. При раке желудка эффект от ГТ отсутствовал из 3 исследований в 2, при РШМ – из 11 в 6. Однако при раке прямой кишки эффект ГТ отсутствовал только в 1 из 4 исследований. При этом эффективность ГТ проявилась в виде повышения показателей ПО, ЧО или ПЭ. Следует отметить, что ПО получен в группе больных с ТЛТ, при котором проводили внутриполостную ГТ (ВПГТ) и где 5-летняя ОВ повысилась до 67 % по сравнению с 50 % при ЛТ. Однако из-за небольшой выборки в группах (38 и 44 больных в группах) различие было не значимым [55].

Таблица 4
Значимость вклада ГТ в эффективность
противоопухолевой терапии для различных
локализаций опухоли

Диагноз	Всего	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Злокачественная глиобластома	2	2	–
Рак органов обл. головы и шеи	7	6	1
Опухоли поверхностных локализаций	3	2	1
Меланома	1	1	–
Саркома мягких тканей (СМТ)	2	2	–
Рак пищевода	4	3	–
Рак молочной железы (РМЖ)	2	2	–
Плоскоклеточный рак легких	1	1	–
Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)	1	1	–
Рак желудка	3	1	2
Рак прямой кишки	4	3	1
Рак шейки матки (РШМ)	11	5	6
Рак мочевого пузыря	4	4	–
Карциноматоз плевры (РМЖ, НМРЛ)	1	1	–
Метастазы КРР в печень	1	–	1
Рак органов малого таза	1	1	–
Всего	47 (100 %)	35 (74 %)	12 (26 %)

Основные неудачи исследования по ГТ приходится на 1980 гт., т.е. на начальные этапы исследования, когда еще не было совершенной аппаратуры, недостаточны были теоретические и практические знания. Из 12 работ с отсутствием эффекта ГТ, 5 (42 %) приходится на эти годы, а всего в этот период были проведены 7 рандомизированных исследований.

Местные токсические эффекты на нормальные ткани

Указанные эффекты при ЛРТГТ проявляются в виде ожога кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), преимущественно у больных с рецидивами опухолей после ранее проведенной ЛТ или операции. Кроме того, при ТЛТ наблюдается тенденция к усилению лучевых реакций кожи или слизистых оболочек. Частота и степень выраженности их зависит от исходного состояния тканей, разовой и суммарной дозы ЛТ, способа нагрева. При грамотно проведенных сеансах ГТ местные токсические эффекты минимальны. По данным рандомизированных исследований Varma S. et al. [76] и Sharma S. et al. [77], у больных РМЖ и РШМ частота и интенсивность развития местных токсических эффектов на коже и слизистой оболочке после ЛТ и ТЛТ значительно не различались. В частности, у больных РМЖ не было существенной разницы по развитию на коже проявления токсичности II степени для участков, подвергшихся одной ЛТ или ТЛТ ($p = 0,38$), и она не зависела от количества сеансов ГТ ($p = 0,09$) [76]. У больных РШМ при комбинации ЛТ с наружной ёмкостной гипертермией острые лучевые реакции кожи II степени развились в 60 % случаях, после одной ЛТ – в 64 %, III степени – в обеих группах были по 8 % [77]. В течение 18 мес наблюдения из поздних эффектов в основной группе гиперпигментацию кожи наблюдали у 17 % больных, в контрольной – у 14 %, лучевой фиброз подкожно-жировой клетчатки – в 4 % и 9 % соответственно. Частота развития лучевого цистита в основной группе составила 9 %, контрольной – 5 %, ректита – в 22 % и 18 % случаях соответственно.

В исследованиях Perez C.A. et al. [42] при лечении больных с рецидивами (после ЛТ) и метастазами опухолей поверхностных локализаций ожог кожи после ГТ развился в 30 % наблюдений. Острую лучевую язву кожи после ЛТ наблюдали в 16 % случаях, ТЛТ – в 12 %, некроз – в 3 и 9 % соответственно. В позднем периоде стойкие язвы появились только после ЛТ (15 %). Вместе с тем, в группе больных с ТЛТ в 20 % случаях наблюдали развитие некроза кожи и ПЖК. На наш взгляд, высокая частота ожогов и некроза кожи и ПЖК связана с двумя причинами. Первая – использование СВЧГТ (915 МГц) при опухолях больших размеров (>3 см). В этих случаях, из-за высокого градиента СВЧ-излучения по глубине, для достижения ГТ режимов в опухоли (41–43 °С), на коже или в ПЖК вынужденно создавались более высокие уровни температур. Вторая – нарушение термочувствительности кожи. У 38 % больных ТЛТ проводилась по поводу рецидива опухоли после ранее проведенной ЛТ, то есть чувствительность кожи у больных уже была изменена.

Van der Zee J. et al. [2] показали, что при проведении ГТ больным с рецидивами рака молочной железы, у которых чувствительность кожи была изменена вследствие ранее проведенного хирургического лечения, у 25 % пациентов развились ожоги. При ГТ глубоко расположенных новообразований, когда чувствительность кожи была не изменена, частота ожогов снизилась до 3–12 %. При этом частота развития ожогов после ёмкостного способа нагрева выше по сравнению с излучательным и варьировала в пределах 5–16 % и 0–3 % соответственно. По мнению авторов, во время проведения любого вида ГТ важно избегать давления на нормальные ткани. Давление может нарушать циркуляцию крови и соответственно теплоотвод, тем самым приводя к повышению температуры в нормальных тканях. Эти факторы могут повышать риск развития побочных реакций в виде ожогов или повышение частоты и интенсивности развития лучевых реакций и повреждений нормальных тканей [77–79].

Причины отсутствия эффекта от ГТ

Отсутствие эффекта от применения ГТ в 12 работах было обусловлено различными причинами. В тезисах доклада Flameling B. et al. [15] более подробные данные об условиях лечения не были освещены, в связи с чем трудно судить о причине отсутствия эффекта от применения ГТ. В 5 работах отсутствие вклада ГТ, по нашему мнению, связано с применением неадекватных режимов нагревания [11–13, 40, 68], в 4 – малой выборкой [37, 38, 62, 65]. В этих работах ГТ повышала эффективность лечения на 13–40 % (в среднем на 26 %), однако из-за малой выборки в сравниваемых группах ($n = 12–30$) различия были не значимы. В остальных 2 работах отсутствие значимого вклада ГТ было связано как с неадекватным режимом нагревания, так и с малой выборкой [10, 51]. В этих работах ГТ, несмотря на неадекватный режим ее применения, повышала эффективность лечения на 16–21 % (в среднем на 19 %).

Считаем необходимым проанализировать неудачи применения ГТ, где причинами послужили отсутствие гипертермического режима в опухоли и малая выборка. В работе Emami B. et al. [40] мы её связыва-

ем с низкотемпературным режимом ГТ в опухоли. В этом исследовании объектом являлись больные с первичными и рецидивными опухолями органов области головы и шеи, таза. Авторы применили внутритканевую ГТ (ВТГТ), при которой создавалась низкая температура в опухоли (около игл-аппликаторов она составляла 42,5 °С), ограничиваясь 1–2 сеансами ГТ, а у некоторых больных – короткой продолжительностью нагревания – 30 мин. Невысокий эффект от ТЛТ больных раком желудка в исследовании Shchepotin I. V. et al. [11] связан с неграмотным применением ГТ. Как показывают данные литературы и наш собственный опыт, СВЧ-гипертермия (434 МГц) из-за короткой длины волны и, соответственно, малой глубины проникновения неприменима при раке желудка и опухолях любых внутренних органов.

Trotter J. M. et al. [12] при раке прямой кишки еженедельно проводили 2–3 сеанса ВПГТ. При этом, каждый сеанс ГТ состоял из двух-трех 10-минутных воздействий с интервалами в 30 мин. В резюме статьи причина такой схемы ЛРГТ не описывается. На наш взгляд, это было связано с перегревом слизистой оболочки прямой кишки (из-за отсутствия охлаждения), что не позволяло нагревать опухоль более продолжительно, что сказалось отрицательно на эффективности лечения. Vasanthan A. et al. [13] при многоцентровом исследовании (5 клиник) по ТЛТ больных РШМ (FIGO, ПВ–IVA) не получили преимуществ по сравнению с одной ЛТ. Анализ показал, что при этом исследовании у многих больных не был достигнут необходимый температурный режим в опухоли.

У больных из госпиталя Mary Knoll (г. Пусан, Ю. Корея) уровень температуры в опухоли колебался от 37,5 до 39 °С, в клинике университета Sun Yat-sen (г. Чангджоу, Китай) – от 40,2 до 40,6 °С и только в Киевском онкологическом диспансере и в Онкологическом институте г. Ченнай (Индия) уровни были выше 41 °С: 40,1–44,4 и 41,3–42,5 °С соответственно. Пекинская клиника китайско-японской дружбы не представила результатов термометрии. О неадекватном нагреве опухоли в этих исследованиях в свое время писали и van der Zee J. et al. [81]. Кроме того, средний объем опухоли в исследуемых группах был больше по сравнению с контролем и составил 60,3 см³ по сравнению с 49,5 см³, что также могло отразиться на результатах ТЛТ.

Для понимания важности температурного режима при ГТ опухолей приводим данные рандомизированных исследований у больных РМЖ, проведенных Sherar M. et al. [25]. Авторы провели анализ результатов ТЛТ рецидива РМЖ в зависимости от режима ГТ при эквивалентной 43 °С термальной дозе ТД \leq 6 мин и ТД $>$ 6 мин. По нашим расчетам, согласно общепринятой формуле Sapareto S. A., Dewey W. C. [82], TD = 6 мин эквивалентна нагреванию при температуре 40 °С или 41,0 °С в течение 96 или 384 мин соответственно. В этих исследованиях частота ПО рецидивов рака молочной железы после ЛТ составила 36 %, при ТЛТ с режимом ГТ TD \leq 6 мин она была равна 50 % ($p > 0,05$), с TD $>$ 6 мин – 77 % ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при исполь-

зовании ГТ в противоопухолевом лечении доза тепла имеет важное значение.

В работе Zolciak-Siwinska A. et al. [68] отсутствие вклада ГТ при ХЛТ больных РШМ, на наш взгляд, связано с неравномерным нагревом опухоли и непродолжительным временем воздействия. В этой работе больные были со стадией FIGO II и III, где у 36 % размер опухоли превышал 3,5 см. Одновременно с внутритканевой ЛТ (ВПЛТ) проводилась ЭМ ГТ (500 кГц) емкостным способом, путем введения 1 активного электрода в полость шейки матки и от 2 до 6 игольчатых электродов в опухоль. Пассивным наружным электродом служила фольга, обернутая вокруг таза. Температура около активных электродов была выше 42,5 °С, продолжительность нагрева 45 мин.

Мы считаем, что такое расположение электродов было недостаточно для обеспечения равномерного нагрева больших по объему опухолей, что подтверждается рядом экспериментальных исследований. Dewhirst M.W. et al. [83] считают, что при ВТГТ, из-за высокого градиента доз, для равномерного нагрева опухоли расстояние между иглами-электродами должно быть не более 10 мм. В противном случае будет подведена недостаточная доза тепла в опухоль. Это подтверждается экспериментальными исследованиями Astrahan M. et al. [84], который показал, что при таком способе ГТ (500 кГц) температура в глазном яблоке обезьян, где кровотока и соответственно теплоотвода нет, температура падает на 0,3 °С на каждые 3 мм. Соответственно, на наш взгляд, в тканях, где имеется кровоток, градиент температур будет еще выше. По данным Lee D.-J. et al. на тканезквивалентном фантоме, при расстоянии 1 см от центральной оси внутритканевого СВЧ-аппликатора (915 МГц) удельная поглощенная мощность (Specific Absorption Rate – SAR) уменьшается на 50 % [85].

Таким образом, в работе Zolciak-Siwinska A. et al. [68] при количестве используемых игольчатых электродов от 2 до 3 и температуре около электродов 42,5–43 °С мог происходить недогрев опухолей размерами более 3 см. Отрицательные результаты применения ГТ, полученные у Datta N.R. et al. [10] при ТЛТ РШМ, связаны с тем, что ГТ проводили емкостным методом без охлаждения кожи, что приводило к перегреву кожи. По этой причине режим ГТ состоял из короткого воздействия (15–20 мин) при уровне температуры в канале шейки матки в пределах 42,5 °С. Таким образом, в этом исследовании имел место недогрев опухоли по продолжительности воздействия. Тем не менее, авторам удалось получить повышение частоты ПО от 58 до 74 %, и двухгодичного локального контроля – от 16 до 21 %. Однако из-за небольшого объема выборки (26 и 27 человек в группах) различия были не значимы.

Sharma S. et al. [51] при сравнительном изучении эффективности ЛТ и ТЛТ у больных РШМ (FIGO, II–III st.) наблюдали локальный контроль в течение 18 мес у 50 и 70 % соответственно. Однако различия статистически были не значимы. На наш взгляд, это могло быть связано малой выборкой ($n = 20–22$) и неадекватным нагревом. ГТ в этих исследованиях проводили емкостным методом с использованием активного вагинально-

го и пассивного наружного электрода. Нагрев осуществляли через день перед ДЛТ в количестве 5 сеансов. Температура на поверхности опухоли колебалась в пределах 42–43 °С. Общая продолжительность нагрева в режиме плато составляла 30 мин. Из представленных данных следует, что опухоль, из-за высокого градиента температуры, не могла нагреваться в полноценном гипертермическом режиме. Кроме того, при непродолжительном 30-минутном нагреве в фазе плато ГТ не могла существенно модифицировать эффект лучевой терапии.

Экономический эффект

Процедура ГТ требует сравнительно больших трудовых затрат. Тем не менее, по данным de Wit G.A. et al. [86], благодаря значительному терапевтическому эффекту при использовании ГТ, имел место реальный экономический выигрыш. Средний показатель ПО опухолей малого таза (РШМ, прямой кишки и мочевого пузыря), подвергшиеся одной ЛТ, составил 37 %, ТЛТ – 58 % ($p = 0,003$). В первый год после лечения больные с локальным контролем опухоли находились в стационаре в среднем 5 сут, без локального контроля – 27 сут, соответственно сократились и расходы для пациентов с ТЛТ. Стоимость лечения одной большой РШМ на первом году наблюдения после ТЛТ, по сравнению с ЛТ, в среднем уменьшилась почти на 4 тыс. евро [87].

Обсуждение

Анализ рандомизированных исследований по использованию ЛРТГ в клинической онкологии показал, что определяющим фактором результативности применения метода является уровень температуры в опухоли, которая должна быть не ниже 40 °С с продолжительностью воздействия не менее 60 мин. Одной из трудно решаемых задач в клинике является нагрев опухолей без перегрева окружающих ее нормальных тканей. В настоящее время особых проблем при нагревании опухолей, локализованных поверхностно (1–3 см) или на средней глубине (3–6 см), не возникает. Для этих целей широко используется СВЧ-гипертермия (915, 434 МГц) с контактными наружными аппликаторами. При возможности квазиоптической фокусировки СВЧ-излучения глубина нагрева может достигать до 7–8 см [88].

Трудности возникают при ГТ внутренних органов. Для этих целей используется ёмкостной или излучательный способ ГТ с помощью кольцевых фазированных антенн. Первый метод мало применим у больных с выраженной ПЖК (более 1 см) из-за ее перегрева. Неправильный выбор гипертермической установки, типа аппликатора или частоты ЭМ излучения не позволяет достичь полноценного режима ГТ, что сказывается на результатах лечения. Вместе с тем, в ряде исследований, несмотря на явно несовершенные методики нагрева, был показан высокий вклад ГТ в эффективность противоопухолевого лечения, что вызывает определенные сомнения в полученных результатах. Примерами служат проведение наружной СВЧГТ (915, 434, 460 МГц) при лечении больных раком гортани, глотки, мочевого пузыря, предстательной железы,

желудка и ВПГТ (2450, 915 МГц) – при раке анального канала [14, 89, 90–92]. Полноценная ГТ опухолей этих локализаций СВЧ-излучением невозможна из-за ее низкой проникающей способности. Мощность излучения при частотах 915 и 434 МГц на глубине 10–12 мм в мышечной ткани уменьшается до 50 %, при 2450 МГц – такой же перепад наблюдается на глубине 5–6 мм [93].

Разработка линзовых волноводных или микрополосковых аппликаторов со специальной вставкой (болюсом) при этих частотах позволила увеличить глубину нагрева на 1–3 см [88, 94]. Тем не менее, при СВЧГТ опухолей, расположенных на средней глубине (3–6 см) сохраняется высокий градиент температуры. Кроме того, при СВЧГТ может иметь место появление стоячих волн на границе раздела тканей, что повышает риск развития термических осложнений. Поэтому применение данного вида ГТ при указанных локализациях опухолей не всегда позволяет добиться необходимого температурного режима или он может быть достигнута ценой тяжелых термических или комбинированных, термолучевых повреждений нормальных тканей. Приведенные отрицательные стороны СВЧГТ особенно выражены при 2450 МГц. Поэтому данная частота в клинике практически не используется.

Еще большие проблемы возникают при использовании внутриволостной СВЧГТ. При таком методе глубина нагрева, по сравнению с наружной ГТ, меньше в 2,5–3 раза, т.е. имеет место еще более высокий градиент температуры. Кроме того, наш опыт показывает, что при внутриволостной СВЧГТ рака шейки матки и анального канала аппликатор оказывает механическое давление на прилежащие окружающие ткани, вследствие чего в них замедляется кровоток и, соответственно, уменьшается теплоотвод. В свою очередь, это приводит к повышению температуры в них и выраженным болевым ощущениям. По этой причине в этих органах на глубине 2 см уровень температуры при СВЧГТ с частотой 915 или 434 МГц не удается поднять выше 39–39,5 °С. Попытка повышения температуры на фоне обезболивающей терапии чаще всего заканчивается развитием ожога. Таким образом, при местнораспространенных формах РШМ и анального канала невозможно создать полноценный режим внутриволостной СВЧГТ. Поэтому неясен высокий вклад внутриволостной СВЧГТ (915 и 2450 МГц), полученный при комбинированном лечении больных раком анального канала [91, 92].

С точки зрения корректности применения ЛРТГ нам также непонятно, как можно проводить нагрев РШМ, злокачественной глиобластомы головного мозга, тем более с защитой глаз, на установке Oncotherm (13,56 МГц) [95, 96]. Суть лечения на этом аппарате заключается в воздействии переменным высокочастотным электрическим полем (13,56 МГц), посредством ёмкостного сопряжения и функционально асимметричной пары электродов [97]. Один электрод является «активным», второй – «пассивным», роль которого выполняет кушетка площадью до 1,8 м². При такой конструкции излучательной части аппаратов электрическое поле концентрируется непосредственно под «активным» электродом на глубине до 3–4 см, далее

энергия рассеивается по всему телу больного (функция электродов аналогична работе хирургического электроножа). Поэтому температура в новообразованиях внутренних органов при максимальной мощности 150 Вт не достигает даже 38 °С. Термометрия, проведенная нами у больной раком шейки матки (масса тела 50 кг) в одном из онкорadiологических центров Москвы, показала, что при 90-минутном воздействии нарастающей мощностью (80–110 Вт) на установке Opcotherm температура во влагалище, прямой кишке и уретре к концу сеанса достигла лишь 36,9–37,3 °С. Дальнейшее повышение мощности излучения было невозможно из-за ощущения сильного жжения на коже передней брюшной стенки.

Такой режим ГТ может способствовать стимуляции роста опухолевых клеток. По всей видимости, по этой причине Borbenyi E. et al. [98] при воздействии электрическим полем на данной установке, в комбинации с ХТ, из 17 больных (рак поджелудочной железы – 7, толстой кишки – 4, молочной железы – 3, легких – 2, почки – 1) у 8 (47 %) наблюдали прогрессирование заболевания в процессе лечения. Более того, на отсутствие гипертермического режима в опухоли указывают и сами разработчики метода в описании новой медицинской технологии, утвержденной Минздравом России [97]. На стр. 5 они пишут: «... в теории онкотермии (так называется метод лечения, именованный по названию установки – примечания авторов) статическая/гипертермическая фаза воспринимается как нежелательная». Тем не менее, авторы в тексте упоминают, что имеет место электрогипертермия, но оговаривая, что: «... температура при онкотермии отвечает менее чем за четверть общей эффективности метода, тогда как остальные $\frac{3}{4}$ обеспечивают нетермические факторы (полевые, электродинамические)». С утверждениями авторов о минимальном вкладе ГТ в лечебный эффект можно согласиться, более того, считаем, что он отсутствует полностью.

Недоумение вызывает также появившееся публикация по применению установки Celsius TCS для ЛРГТ рака легких, шейки матки, глиобластомы головного мозга, где якобы достигается температура 42–45 °С [99]. На самом деле, конструкция электродов-аппликаторов Celsius TCS не позволяет достичь в опухолях внутренних органов полноценного гипертермического режима (более 40 °С). В клинической практике разработчики Celsius TCS рекомендуют пользоваться расчетными данными, представленными в виде таблиц. В таблицах для основных локализаций опухолей они приводят необходимые режимы лечения: мощность излучения, длительность процедуры, а также количество тепла, вырабатываемого при воздействии.

По всей видимости, в основу расчета взяты результаты экспериментальных исследований Noh J.M. et al. [100], проведенных на свиньях (масса тела 40 кг) под общим наркозом. Каждое животное в течение дня с интервалами 30 мин получало 6 сеансов ЛРГТ по 60 мин. На каждом сеансе воздействие осуществляли нарастающей мощностью: на 1-ом – от 40 до 100 Вт, на 2-ом – от 50 до 120 Вт, на 3-ем – от 60 до 150 Вт, на 4-ом – от 75 до 180 Вт, на 5-ом – от 85 до 200 Вт, на 6-ом – от 100 до

200 Вт. Несмотря на замедление кровотока вследствие общего наркоза и, соответственно, теплоотвода, повышение температуры в печени на первых двух сеансах не было отмечено, в конце 3-го и 4-го сеансов она повысилась на 1 °С, 5-го сеанса – на 1,5 °С и только к концу 6-го сеанса температура в органе поднялась на 2,7 °С (с 34 до 36,7 °С).

Серьезные клинические исследования на установке Celsius TCS с проведением термометрии не проведены. Имеется только работа Yu J.I. et al. [101], которые ЛТ больных с метастазами колоректального рака в печень комбинировали с воздействием на установке Celsius TCS. Курс лечения состоял из 5 сеансов ЛРГТ точно в таком же режиме, что и Noh J.M. et al. [100] применяли на свиньях. ЛТ состояла из 7 фракций (по 3 Гр) тотального облучения печени. В результате, в течение 1 мес из 10 пролеченных больных частичный ответ был достигнут у 3 (30 %), стабилизация – у 4 (40 %), уменьшение боли – также у 4 (40 %). Однако за это время 1 пациент умер от прогрессирования метастазов в плевре, у 3 пациентов развилась токсичность III степени. Как отмечают авторы, эти два процесса были связаны с прогрессированием заболевания. Поэтому в данном исследовании непонятна роль ЛРГТ – то ли был эффект от ее применения, то ли она стимулировала прогрессирование опухолевого процесса.

К сожалению, авторы не проводили измерения температуры в печени и метастазах. Поэтому приходится только предполагать, какой уровень нагрева был в печени на основании данных, полученных в эксперименте на свиньях [100], т.к. режим воздействия в обоих исследованиях был одинаков. Как было отмечено ранее, в опытах на свиньях на 5-м сеансе ЛРГТ при мощности подаваемого излучения 85–200 Вт, температура в печени животных повысилась от 33,5 до 35 °С, т.е. прирост составил всего 1,5 °С. Допуская, что вес больных у Yu J.I. et al. [101] был больше, чем у свиней (40 кг), а также с учетом того, что лечение проводили без наркоза, т.е. терморегуляторный центр не был подавлен, можно с уверенностью предположить, что прирост температуры в печени пациентов был еще меньше (менее 1,5 °С), т.е. она нагревалась примерно до 37,5–38 °С, а, возможно, и того меньше.

Прямая термометрия, проведенная нами у больного раком прямой кишки в одном из онкологических диспансеров России, также показала, что на этой установке невозможно создать полноценный гипертермический режим в глубокорасположенных опухолях (внутренних органов). Воздействовали на область таза в течение 60 мин с помощью пары электродов диаметрами по 250 мм при исходной мощности 60 Вт и максимальной 150 Вт. Передне-задний размер таза больного составлял 135 мм, максимальная толщина ПЖК в этой области не превышала 12 мм. Контроль температуры осуществляли через прямую кишку на поверхности опухоли с помощью лабораторного спиртового термометра. На 40 мин после начала воздействия температура на поверхности опухоли повысилась почти до 38 °С, а на 50 мин – до 38,5 °С и на этом уровне держалась до конца сеанса. Дальнейшее повышение мощности было невозможно из-за появления сильного жжения на коже

под аппликатором. Учитывая, что при низких гипертермических режимах разница между внутрипросветной и внутриопухолевой температурой отсутствует, считаем, что у данного больного не был достигнут радио- или химиосенсибилизирующий эффект ГТ на опухоль.

Из представленного обзора следует, что в большинстве исследований ЛРГТ повышала результативность ЛТ, ХТ и ХЛТ онкологических больных с опухолей различных локализаций. Однако в ряде работ, в основном при создании в опухоли низкого температурно-экспозиционного режима (менее 40 °С, менее 60 мин), вклад ГТ в противоопухолевую терапию не был выявлен. Появление публикаций с высокими результатами лечения при таких режимах ГТ требует тщательного анализа и широкого обсуждения в научной печати и на онко-радиологических форумах.

Заключение

ЛРГТ в большинстве случаев значительно повышает результативность лучевой, химио- и химиолучевой терапии больных с местнораспространенными, рецидивными и метастатическими формами опухолей. При термолучевой терапии наблюдается тенденция к усилению местных лучевых реакций окружающих опухоль нормальных тканей. Выраженные побочные эффекты и осложнения встречаются редко и, в основном, зависят от грамотности и подготовленности медицинского персонала. Наиболее частыми и значимыми осложнениями являются ожоги покровных тканей, преимущественно у больных с рецидивами опухолей после ранее проведенной ЛТ или выраженной ПЖК.

Результаты лечения во многом определяются температурно-экспозиционным режимом ГТ, т.е. дозой тепла. ЛРГТ должна назначаться 2–3 раза в неделю в количестве 4–10(12) сеансов, в зависимости от разовой дозы ЛТ и циклов ХТ. Оптимальными режимами ЛРГТ являются 42–43 °С (60–90 мин). При более высоких (44–46 °С) или низких (менее 42 °С) температурах необходима коррекция длительности нагревания. Согласно формуле Sapareto S. A., Dewey W. C. [82] на каждый градус повышения или снижения от 43 °С продолжительность нагревания должна сокращаться в 2 или увеличиваться в 4 раза соответственно. Однако больным сложно находиться длительное время в неподвижном состоянии, и поэтому в клинической практике, даже при уровне температуры в опухоли 40 °С, продолжительность сеанса ГТ не превышает 90 мин.

Тем не менее, при таких режимах ГТ достигаются высокие непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения. Отсутствие эффекта от применения ГТ связано с несовершенством методики нагрева, неправильным выбором гипертермической установки, аппликатора, частоты ЭМ излучения. В частности, рассмотренные гипертермические установки Celsius TCS и Oncotherm хотя и генерируют высокочастотные излучения (13,56 МГц), но по конструктивным особенностям аппликаторов могут применяться для ГТ опухолей глубиной расположения до 4–6 см. Полученные некоторыми авторами данные о высоком вкладе ГТ при

несовершенных методиках ее использования требуют тщательного анализа и обсуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск, 2007, 219 с.
2. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical group consensus // *Int. J. Hypert.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
3. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Максимов С.А. комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием «условно-динамического» режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии // *Сибирское мед. обозрение.* 2011. Т. 67. № 1. С. 80–84.
4. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Курпешев О.К. и соавт. Применение термохимиолучевой терапии у больных с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // *Российский онкол. ж.* 2006. № 4. С. 20–23.
5. Курпешев О.К. Возможности и перспективы использования гипертермии в медицине // *Клиническая медицина.* 1996. № 1. С. 14–16.
6. Datta N. R., Ordonez S.G., Gaipal U.S. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future // *Cancer Treatment Reviews.* 2015. Vol. 41. № 9. P. 742–753. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
7. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials // *Thermal Med.* 2015. Vol. 31. № 2. P. 5–12.
8. Wust P. *Thermotherapy in oncology.* 1st edition – Bremen UNI-MED, 2016 (UNI-Med Science), 95 p.
9. Pang C. L. K. Hyperthermia in Oncology // Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Group. 2016. 353 p.
10. Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): A controlled clinical study // *Indian Med. Gaz.* 1987. Vol. 121. P. 68–71.
11. Shchepotin I.B., Evans S.R.T., Chorny V. et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma // *Surg. Oncol.* 1994. Vol. 3. № 1. P. 37–44.
12. Trotter J.M., Edis A.J., Blackwell J.B. et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer // *Australas. Radiol.* 1996. Vol. 40. № 3. P. 298–305.
13. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. № 1. P. 145–53.
14. Масленникова А.В. Термолучевая и химиолучевая терапия местно-распространенного рака глотки и гортани. – Н. Новгород: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2008. 37 с.
15. Flameling B., Nordberg T., Ott O.J. et al. An international multicentre phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015. P. 55–56.
16. Ghussen F., Nagel K., Groth W. et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 200. № 6. P. 764.
17. Hafstrom L., Rudenstam C.M., Blomquist E. et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 2091–2094.
18. Chen J., Su Z., Song Z., Lin L. Clinical application of postoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with venoclysis for gastric cancer // *China J. Cancer Prevention and Treatment.* 2006. Vol. 12. P. 937–938.
19. Ding W.T., Duan D.M., Sun G.S., Gu C. Clinical observation on early intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation // *Tumor.* 2007. Vol. 27. № 7. P. 585–587.
20. Verwaal V. J. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy // *Cancer J.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 212–215.
21. Mi D.H., Li Z., Yang K.H., Cao N. et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 2. P. 156–67.

22. Sun J., Song Y., Wang Z. et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 526–36.
23. Yang X.-J., Huang C.-Q., Suo T. et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 6. P. 1575–1581.
24. Olofsson R., Mattsson J., Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 5. P. 295–298 (DOI: 10.3109/02656736.2014.931601)
25. Sherar M., Liu F.F., Pintilie M. et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39. № 2. P. 371–380.
26. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R. et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 3079–3085.
27. Engin K., Tupchong L., Moylan D. J. et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours // *Int. J. Hyperthermia*. 1993. Vol. 9. № 3. P. 327–340. DOI: 10.3109/02656739309005034.
28. Lutgens L.S., Koper P. C., Jobsen J.J. et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 3. P. 378–382. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.
29. Ba M., Long H., Wang Y. et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 °C for malignant pleural effusion // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 139. № 12. P. 2005–2012.
30. Sulyok I., Fleischmann E., Stift A. et al. Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery // *Brit. J. Anaesthesia*. 2012. Vol. 109. № 5. P. 754–761. DOI: 10.1093/bja/aes248.
31. Rijnen Z., Togni P., Roskam R. et al. Quality and comfort in head and neck hyperthermia: A redesign according to clinical experience and simulation studies // *Int. J. of Hyperthermia*. 2015. Vol. 31. № 8. P. 823–830. DOI: 10.3109/02656736.2015.1076893.
32. Yan X.-Y., Liu W.-C., Yan Z.-S., Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis // *Chin. J. Evid-Based. Med.* 2014. Vol. 14. P. 752–758.
33. Vernon C.C., Hand J.W., Field S.B. et al. (International Collaborative Hyperthermia Group). Hyperthermia in the treatment of superficial localized primary and recurrent breast cancer – results from five randomized controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 35. P. 731–744.
34. Van der Zee J., Gonzales, Gonzales D, van Rhooon G.O. et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1119–1125.
35. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study // *The Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 561–570. www.thelancet.com/oncology. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
36. Angele M.K., Albertsmeier M., Prix N.J. et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study // *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260. № 5. P. 749–756.
37. Chen H.W., Fan J.J., Luo W. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer // *Chinese J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 24. P. 249–251.
38. Marmor J. B., Hahn G. M. Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors // *Cancer*. 1980. Vol. 46. № 9. P. 1986–1991.
39. Overgaard J., Gonzalez Gonzalez D., Hulshof M.C. et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 540–543.
40. Emami B., Scott C., Perez C.A. et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34. № 5. P. 1097–1104.
41. Egawa S., Tsukiyama I., Watanabe S. et al. A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers // *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1989. Vol. 1. P. 135–140.
42. Perez C.A., Pajak T., Emami B. et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol. (CCT)* – 1991. – Vol. 14. № 2. – P. 133–141.
43. Sneed P. K., Stauffer P. R., McDermott W. et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 40. P. 287–295.
44. Valdagni R., Amichetti M., Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: A prospective randomized clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. Vol. 15. P. 13–24.
45. Valdagni R., Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 28. P. 163–169.
46. Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K., Gupta S. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. P. 479–486.
47. Huilgol N.G., Gupta S., Sridhar C.R. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial // *J. Cancer Res. Ther.* 2010. Vol. 6. P. 492–496.
48. Hua Y., Ma S., Fu Z. et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase III clinical study // *Int. J. Hyperthermia*. 2011. Vol. 27. № 2. P. 180–186. DOI: 10.3109/02656736.2010.503982.
49. Wang J., Li D. A clinical study on intraluminal hyperthermia combined with external irradiation for esophageal carcinoma // *Chinese J. Cancer Research*. 1996. Vol. 8. № 3. P. 200–204.
50. Mitsumori M., Zhi-Fan Z., Olynychenko P. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // *Int. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 12. № 3. P. 192–198.
51. Sharma S., Patel F.D., Sandhu A.P. et al. A prospective randomized study of local hyperthermia as a supplement and radiosensitizer in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy // *Endocuriether/Hyperthermia Oncol.* 1989. Vol. 5. P. 151–159.
52. Franckena M., Stalpers L.J.A., Koper P. C.M. et al. Longterm improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the dutch deep hyperthermia trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70. № 4. P. 1176–1182.
53. Harima Y., Nagata K., Harima K. et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma // *Int. J. Hyperthermia*. 2001. Vol. 17. № 2. P. 97–105.
54. Kakehi M., Ueda K., Mukojima T. et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. № 4. P. 719–40.
55. You Q.-S., Wang R.-Z., Suen G.-Q. et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients // *Int. J. Hyperthermia*. 1993. Vol. 9. № 1. P. 19–24.
56. Van der Zee J., Gonzales, Gonzales D. Regional hyperthermia for rectal cancer – Authors' reply // *Lancet*. 2000. Vol. 356. P. 772.
57. Strotzky A.V., Fradkin S.Z., Zhavrid E.A., Karpovick U.A. Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia // *Strahlenther Onkol.* 1991. Vol. 161. P. 346.
58. Colombo R., Da Pozzo L.F., Lev A. et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. № 4. P. 1227–1232.
59. Colombo R., Da Pozzo L.F., Salonia A. et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 23. P. 4270–4276.
60. Colombo R., Salonia A., Leib Z. et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) // *BJU International*. 2011. Vol. 107. № 6. P. 912–918.

61. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K. et al. Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer: Randomized Controlled Study // *World J. Surg.* 1994. Vol. 18. P. 150–155.
62. Yonemura Y., de Aretxabala X., Fujimura T. et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study // *Hepatogastroenterology*. 2001. Vol. 48. P. 1776–1782.
63. Vargas H. I., Dooley W.C., Fenn A. J. et al. Study of preoperative focused microwave phased array thermotherapy in combination with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast carcinomas // *Cancer Therapy*. 2007. Vol. 5. P. 401–408.
64. Sugimachi K., Kuwano H., Ide H. et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial // *Int. J. Hyperthermia*. 1994. Vol. 10. № 4. P. 485–93.
65. Kondo M., Itani K., Yoshikawa T. et al. A prospective randomized clinical trial comparing intra-arterial chemotherapy alone and when combined with hyperthermia for metastatic liver cancer // *Gan To Kagaku Ryoho* 1995. Vol. 22. P. 1807–1811.
66. Song H., Chen L., Wang J. et al. Regional hyperthermia combined with intrapleural chemotherapy in patients with malignant pleural effusion // *Chinese-German J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 10. № 6. P. 360–365.
67. Engelhardt R., Neumann H., Muller U., Lohr G.W. Clinical studies in whole body hyperthermia // In: Sugahara T. and Saito M. editors *Hyperthermic Oncology*. Vol. 2. – London: Taylor and Francis; 1989. P. 509–510.
68. Zolciak-Siwinska A., Piotrkowicz N., Jonska-Gmyrek J. et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 100. P. 194–199.
69. Yan X.Y., Liu W.C., Yan Z.S., Ma J. Efficacy and safety radiochemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis // *Chin J. Evid-Based Med.* 2014. Vol. 14. P. 752–758.
70. Harima Y., Ohguri T., Imada H. et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2016. Vol. 32. № 7. P. 801–808.
71. Kang M., Liu W.Q., Qin Y.T. et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14. P. 7395–7400.
72. Zhao C., Chen J., Yu B., Chen X. A new therapeutic option for nasopharyngeal carcinoma. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Biol.* 2014. Vol. 90. № 10. P. 853–858. DOI: 10.3109/09553002.2014.916579.
73. Kitamura K., Kuwano H., Watanabe M. et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 1995. Vol. 60. № 1. P. 55–58.
74. Sun J., Guo M., Pang H. et al. Treatment of malignant glioma using hyperthermia // *Neural Regen Res.* 2013. Vol. 8. № 29. P. 2775–2782. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
75. Casali P. G., Jost L., Sleijfer S et al. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. Supplement 2. P. 1189–1193. DOI: 10.1093/annonc/mdn101.
76. Varma S., Myerson R., Moros E. et al. Simultaneous radiotherapy and superficial hyperthermia for high-risk breast carcinoma: A randomised comparison of treatment sequelae in heated versus non-heated sectors of the chest wall hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. Vol. 28. № 7. P. 583–590. DOI: 10.3109/02656736.2012.705216.
77. Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D. et al. Side-effects of local hyperthermia results of a prospectively randomized clinical study // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. № 2. P. 279–285.
78. Rietbroek R.C., Bakker P. J., Schilthuis M.S. et al. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34. № 4. P. 887–893.
79. Maluta S. J., Omano M., Dall'oglio S. et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. № 2. P. 108–117.
80. Inman B.A., Stauffer P. R., Craciunescu O. et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 3. P. 171–175. DOI: 10.3109/02656736.2014.882021.
81. Van der Zee J., Van Rhooon G.C., Wust P. In regard to Dr Vasanthan et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 940–941.
82. Sapareto S. A., Dewey W. C. Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. Vol. 10. P. 787–800.
83. Dewhirst M.W., Gibbs F.A.Q., Roemer R.B., Samulski T.V. Hyperthermia. // In: *Clinical Radiation Oncology*. Ed. by Gunderson L.L., Tepper J.E. A Harcourt Health Sciences Company. – New York, Edinburg, Philadelphia. 2006. Chapter 14. P. 256–282.
84. Astrahan M., Liggett P., Petrovich Z., Luxton G. A 500 KHz localized current field hyperthermia system for use with ophthalmic plaque radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1987. Vol. 3. P. 423–432.
85. Lee D.-J., O'Neill M., J., Lam K-S. et al. A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. № 11. P. 2003–2008.
86. De Wit G.A., de Charro F.T., van der Zee J., van Rhooon G.C. Economic evaluation of a new cancer treatment: hyperthermia in the management of advanced pelvic cancer // 10th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC). Baltimore, USA. 1994. Abstract № 203.
87. Van der Zee J., González González D. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2002. Vol. 18. № 1. P. 1–12.
88. Kok H.P., Correia D., der Greef M. et al. SAR deposition by cured CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia: Measurements and simulations // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. № 2. P. 171–184.
89. Козлов А.А. Роль СВЧ-гипертермии в паллиативном лечении больных раком предстательной железы и рецидивами рака мочевого пузыря. Автореф. канд. мед. наук. – СПб. 2006. 24 с.
90. Kouloulas V., Triantopoulou S., Vrouvas J. et al. Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T₃N₀ laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow-up // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2014. Vol. 34. № 3. P. 167–173.
91. Малихов Г.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. 2004. 23 с.
92. Ким Д. Ф. Комбинированное органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. 2014. 24 с.
93. Ito K., Furuya K. Basics of microwave interstitial hyperthermia // *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 1996. Vol. 12. № 1. P. 8–21.
94. Новрузов И. И., Комаров В. В. Исследование электромагнитных и тепловых полей в ближней зоне контактного волноводного аппликатора // *Технические науки. Электроника, измерительная и радиотехника*. 2011. Т. 20. № 4. С. 151.
95. Крейнина Ю.М., Шевченко Л.Н., Каскулова М.Х. Химиотермо-радиотерапия у больных раком шейки матки с различными типами параметральной инфльтрации // *Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития»*. 27–28 апреля 2017 г. Сочи. С. 65.
96. Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain gliomas by adjuvant electro-hyperthermia Treatment // *Cancer Therapy*. 2012. Vol. 8. P. 139–149.
97. Русаков С.В. Сас А., Сас О., Сас Н. Способ лечения солидных злокачественных опухолей методом онкотермии (медицинская технология) – М., 2011. 96 с.
98. Borbenyi E., Szasz A.M., Muhl D., Kiss E., Kvasnika M., Toth A., Torgyik L., Dank H.M. Modulated Electro-Hyperthermia in Oligometastatic Cancer Patients: initial experience and clinicopathologic evaluation // 31rd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. 21–23 June. Athens, Greece. 2017. P. 40–41.
99. Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Симонов К.А. Локальная гипертермия – эффективный метод радиомодификации в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями // *Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития»*. Сочи. 2017 г. С. 102.
100. Noh J.M., Kim H.Y., Park H.C. et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver // *Radiat. Oncol. J.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 256–261.

101. Yu J.I., Park H.C., Choi D.H. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer // *Radiat. Oncol. J.* 2016. Vol. 34. № 1. P. 34–44. DOI: 10.3857/roj.2016.34.1.34.

Для цитирования: Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 52–67.

Doi: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 3. P. 52–67

Review

DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640

Results of Randomized Studies on Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev¹, J. van der Zee²

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru
2. Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

O.K. Kurpeshev – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Member of European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO);
J. van der Zee – Ph.D., MD, Member of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)

Abstract

The review presents statistics of published randomized phase III trials on the addition of hyperthermia (HT) to other cancer therapies, and analyzes the results of these trials. In total, 47 comparisons could be made for treatments with or without HT. These trials were done in a large variety of solid tumors, and in centers in Asia, Europe, North America and Australia. In general, these studies were relatively small – 17 studies included more than 100 patients. The total number of patients was 5099. In the majority of the studies, HT was applied with electromagnetic radiation. Most studies (74 %) have shown that additional HT significantly improves the results of radiation, chemo- and chemoradiotherapy in patients with, in general, locally advanced relapsed and metastatic forms of malignant tumors. Improved results were reported for complete and overall response, loco-regional tumor control, disease free and overall survival, and, in one study, for palliative effects.

In these randomized trials also acute and/or late toxicity has been investigated. In the majority of the trials, addition of HT did not result in significant increases of toxic effects. The economic consequences of HT as part of cancer treatment are discussed.

Twenty-six percent of the studies failed to show a significant beneficial effect of HT which are discussed in more detail. In 4 studies with a trend of a better outcome in the plus HT treatment arm, with an absolute difference of 10 % or more, the lack of significance is probably due to a low number of patients included. In other studies, there was an unbalanced distribution of tumor characteristics over the two study arms, with worse prognostic factors in the plus HT arm, inadequate techniques, using too high frequency of electromagnetic radiation, and/or a small applicator, and/or a short heating time, so that a sufficient energy deposition in the tumor volume could not be achieved. These results make clear that it is important to develop guidelines for the application of HT, in addition to the existing ones. In view of the different principles of operation of HT applicators, it is important that such guidelines will become available for each individual device. Further, it is important to conduct larger randomized trials. Larger studies would probably increase the number of significant and also more relevant outcomes, and promote a wider acceptance of HT as part of cancer treatment.

Key words: hyperthermia, randomization, radiation therapy, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemotherapy, thermochemoradiation therapy.

REFERENCES

1. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS et al. Local hyperthermia in radiation therapy of malignant tumors (experimental and clinical study). Obninsk. 2007. 219 p. Russian.
2. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical group consensus. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(2):111-22.
3. Kurpeshev OK, Mardynsky YuS, Maksimov SA. Combined treatment of patients with oral cancer using the “conditionally-dynamic” mode of fractionation of radiation therapy and loco-regional hyperthermia. *Siberian Medical Review.* 2011;67(1):80-84. Russian.
4. Pankratov VA, Andreev VG, Kurpetshev OK et al. The use of thermochemical radiation treatment in patients with locally advanced laryngeal and laryngopharynx cancer. *Russian Oncol.* 2006;(4):20-3. Russian.
5. Kurpeshev OK. Opportunities and prospects of using hyperthermia in medicine. *Clinical medicine.* 1996(1):14-6. Russian.
6. Datta NR, Ordonez SG, Gaipl US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treatment Reviews.* 2015;41(9):742-53. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
7. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. *Thermal Med.* 2015;31(2):5-12.
8. Wust P. *Thermotherapy in Oncology.* 1st edition. Bremen: UNI-MED. 2016. 95 p.
9. Pang CLK. *Hyperthermia in Oncology.* Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Gr. 2016. 353 p.
10. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): A controlled clinical study. *Indian Med. Gaz.* 1987;121:68-71.
11. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol.* 1994;3(1):37-44.
12. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol.* 1996;40(3):298-305.
13. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2005;61(1):145-53.
14. Maslennikova AV. Thermal radiation and chemoradiotherapy of locally advanced cancer of the pharynx and larynx. N. Novgorod: Author. Diss. doctor. med. sciences. 2008. 37 p. Russian.
15. Flameling B, Nordberg T, Ott OJ, et al. An international multicentre phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015. P. 55-6 (conference abstract).
16. Ghussen F, Nagel K, Groth W, et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg.* 1984;200(6):764.
17. Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E, et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1991;(9):2091-4.
18. Chen J, Su Z, Song Z, Lin L. Clinical application of postoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with venoclysis for gastric cancer. *China J of Cancer Prevention and Treatment.* 2006;12:937-8.
19. Ding WT, Duan DM, Sun GS, Gu C. Clinical observation on early intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation. *Tumor.* 2007;27(7):585-7.

20. Verwaal VJ. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy. *Cancer J*. 2009;15(3):212-5.
21. Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):156-67.
22. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:526-36.
23. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg. Oncol*. 2011;18(6):1575-81.
24. Olofsson R, Mattsson J, Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(5):295-8. DOI: 10.3109/02656736.2014.931601.
25. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):371-80.
26. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:3079-85.
27. Engin K, Tupchong L, Moylan DJ, et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours. *Int J Hyperthermia*. 1993;9(3):327-40. DOI: 10.3109/02656739309005034.
28. Lutgens LS, Koper PC, Jobsen JJ, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother. Oncol*. 2016;120(3):378-82. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.
29. Ba M, Long H, Wang Y, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 °C for malignant pleural effusion. *J Cancer Res. and Clin. Oncol*. 2013;139(12):2005-12.
30. Sulyok I, Fleischmann E, Stift A, et al. Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Brit J Anaesthesia*. 2012;109(5):754-61. DOI: 10.1093/bja/aes248.
31. Rijnen Z, Togni P, Roskam R, et al. Quality and comfort in head and neck hyperthermia: A redesign according to clinical experience and simulation studies. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(8):823-30. DOI: 10.3109/02656736.2015.1076893.
32. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-Based Med*. 2014;14:752-8.
33. Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. (International Collaborative Hyperthermia Group). Hyperthermia in the treatment of superficial localized primary and recurrent breast cancer – results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:731-44.
34. Van der Zee J, Gonzales, Gonzales D, van Rhooen G.O, et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2000;355:1119-25.
35. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The Lancet Oncol*. 2010;11(6):561-70. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
36. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Ann Surg*. 2014;260(5):749-56.
37. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chinese J Clin Oncol*. 1997;24:249-51.
38. Marmor JB, Hahn GM. Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. *Cancer*. 1980;46(9):1986-91.
39. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet*. 1995;345:540-3.
40. Emami B, Scott C, Perez CA, et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(5):1097-104.
41. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, et al. A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *J Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 1989;1:135-40.
42. Perez CA, Pajak T, Emami B, et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am. J Clin Oncol. (CCT)* 1991;14(2):133-41.
43. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott W, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:287-95.
44. Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: A prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:13-24.
45. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;28:163-9.
46. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia*. 1990;6:479-86.
47. Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:492-6.
48. Hua Y, Ma S, Fu Z, et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase III clinical study. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(2):180-6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
49. Wang J, Li D. A clinical study on intraluminal hyperthermia combined with external irradiation for esophageal carcinoma. *Chinese J Cancer Res*. 1996;8(3):200-4.
50. Mitsumori M, Zhi-Fan Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J of Clin. Oncol*. 2007;12(3):192-8.
51. Sharma S, Patel FD, Sandhu AP, et al. A prospective randomized study of local hyperthermia as a supplement and radiosensitizer in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy. *Endocuriether/Hyperthermia Oncol*. 1989;5:151-9.
52. Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM, et al. Longterm improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the dutch deep hyperthermia trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1176-82.
53. Harima Y, Nagata K, Harima K, et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001;17(2):97-105.
54. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia*. 1990;6(4):719-40.
55. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia*. 1993;9(1):19-24.
56. Van der Zee J, Gonzales, Gonzales D. Regional hyperthermia for rectal cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2000;356:772.
57. Strotzky AV, Fradkin SZ, Zhavrid EA, Karpovick UA. Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia. *Strahlenther Onkol*. 1991;161:346.
58. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996;155(4):1227-32.
59. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4270-76.
60. Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU International*. 2011;107(6):912-8.
61. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer: Randomized Controlled Study. *World J Surg*. 1994;18:150-5.

62. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1776-82.
63. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, et al. Study of preoperative focused microwave phased array thermotherapy in combination with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast carcinomas. *Cancer Therapy*. 2007;5:401-8.
64. Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int J Hyperthermia*. 1994;10(4):485-93.
65. Kondo M, Itani K, Yoshikawa T, et al. A prospective randomized clinical trial comparing intra-arterial chemotherapy alone and when combined with hyperthermia for metastatic liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22:1807-11.
66. Song H, Chen L, Wang J, et al. Regional hyperthermia combined with intrapleural chemotherapy in patients with malignant pleural effusion. *Chinese-German J Clinical Oncol*. 2011;10(6):360-5.
67. Engelhardt R, Neumann H, Muller U, Lohr GW. Clinical studies in whole body hyperthermia. In: Sugahara T. and Saito M. editors. *Hyperthermic Oncology*; 2. London: Taylor and Francis; 1989 P. 509-10.
68. Zolciak-Siwinska A, Piotrkowicz N, Jonska-Gmyrek J, et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. *Radiother. Oncol*. 2013;100:194-9.
69. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-Based Med*. 2014;14:752-8.
70. Harima Y, Ohguri T, Imada H, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):801-8.
71. Kang M, Liu W.Q, Qin YT, et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:7395-400.
72. Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. A new therapeutic option for nasopharyngeal carcinoma. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(10):853-8. DOI: 10.3109/09553002.2014.916579.
73. Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol*. 1995;60(1):55-8.
74. Sun J, Guo M, Pang H, et al. Treatment of malignant glioma using hyperthermia. *Neural Regen Res*. 2013;8(29):2775-82. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
75. Casali PG, Jost L, Sleijfer S et al. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl.2):1189-93. DOI:10.1093/annonc/mdn101.
76. Varma S, Myerson R, Moros E, et al. Simultaneous radiotherapy and superficial hyperthermia for high-risk breast carcinoma: A randomised comparison of treatment sequelae in heated versus non-heated sectors of the chest wall hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(7):583-90. DOI:10.3109/02656736.2012.705216.
77. Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, et al. Side-effects of local hyperthermia results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia*. 1990;6(2):279-85.
78. Rietbroek RC, Bakker PJ, Schilthuis MS, et al. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(4):887-93.
79. Maluta SJ, Omano M, Dall'oglio S, et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):108-17.
80. Inman BA, Stauffer PR, Craciunescu O, et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(3):171-5. DOI:10.3109/02656736.2014.882021.
81. Van der Zee J, Van Rhoon GC, Wust P. In regard to Dr Vasanthan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:145-53.
82. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10:787-800.
83. Dewhurst MW, Gibbs FAQ, Roemer RB, Samulski TV. *Hyperthermia*. In: *Clinical Radiation Oncology*. Ed. by Gunderson L.L, Tepper J.E.). A Harcourt Health Sciences Company. – New York, Edinburg, Philadelphia. 2006. Chapter 14. P. 256-282.
84. Astrahan M, Liggett P, Petrovich Z, Luxton G. A 500 KHz localized current field hyperthermia system for use with ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J hyperthermia*. 1987;3:423-32.
85. Lee D-J, O'Neill M, J, Lam K-S, et al. A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys*. 1986;12(11):2003-8.
86. De Wit GA, de Charro FT, van der Zee J, van Rhoon GC. Economic evaluation of a new cancer treatment: hyperthermia in the management of advanced pelvic cancer. 10th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC). Baltimore, USA. 1994. Abstract № 203.
87. Van der Zee J, González González D. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002;18(1):1-12.
88. Kok HP, Correia D, der Greef M, et al. SAR deposition by cured CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia: Measurements and simulations. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):171-84.
89. Kozlov AA. The role of microwave hyperthermia in the palliative treatment of prostate cancer patients and relapses of bladder cancer. Author's abstract of PhD Med. Saint-Petersburg. 2006. 24 p. Russian.
90. Kouloulialis V, Triantopoulou S, Vrouvas J, et al. Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T₃N₀ laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(3):167-73.
91. Malikhov GG. Combined and complex treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Author's abstract. diss. PhD Med. Moscow. 2004. 23 p. Russian.
92. Kim DF. Combined organ-preserving treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Author's abstract. diss. PhD Med. Moscow. 2014. 24 p. Russian.
93. Ito K, Furuya K. Basics of microwave interstitial hyperthermia. *Jpn. J Hyperthermic Oncol*. 1996;12(1):8-21.
94. Novruzov II, Komarov VV. Investigation of electromagnetic and thermal fields in the near zone of a contact waveguide applicator. Technical sciences. Electronics, measuring and radio-engineering. 2011;20(4):151. Russian.
95. Kreynina YuM, Shevchenko LN, Kaskulova MKh. Chemothermadiotherapy in patients with cervical cancer with various types of parametric infiltration. Proceedings of I All-Russian Congress RATRO. "New technologies in radiotherapy and nuclear medicine. Development prospects". April 27-28, 2017. Sochi. P. 65. Russian.
96. Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain gliomas by adjuvant electro-hyperthermia Treatment. *Cancer Therapy*. 2012;8:139-49.
97. Rusakov SV, Sas A, Sas O, Sas N. Method of treatment of solid malignant tumors by oncothermia (medical technology). Moscow. 2011. 96 p. Russian.
98. Borbenyi E, Szasz AM, Muhl D, Kiss E, Kvasnika M, Toth A, Torgyik L, Dank H.M. Modulated Electro-Hyperthermia in Oligometastatic Cancer Patients: initial experience and clinicopathologic evaluation. 31st Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. 21-23 June. Athens, Greece. 2017. P. 40-1.
99. Startseva ZhA, Choinzonov EL, Gribova OV, Simonov KA. Local hyperthermia is an effective method of radioiodination in combined treatment of patients with malignant neoplasms. Proceedings of the I All-Russian Congress RATRO. "New technologies in radiotherapy and nuclear medicine. Development prospects". Sochi. 2017. P. 102. Russian.
100. Noh JM, Kim HY, Park HC, et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver. *Radiat Oncol J*. 2014;32(4):256-61.
101. Yu JI, Park HC, Choi DH. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Radiat Oncol J*. 2016;34(1):34-44. DOI: 10.3857/roj.2016.34.1.34.

For citation: Kurpeshev OK, van der Zee J. Results of Randomized Studies on Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3): 52-67. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640

**А.П. Черняев¹, П.Ю. Борщеговская¹, С.М. Варзарь¹, М.В. Желтоножская¹, Е.Н. Лыкова²,
С.У. Нисимов³, В.В. Розанов¹**

ПРОГРАММА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ МЕДИЦИНСКИХ ФИЗИКОВ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: iv-kate@yandex.ru
2. НИИЯФ МГУ имени Д.В. Скобельцына, Москва
3. Фонд инфраструктурных и образовательных программ РосНАНО, Москва

А.П. Черняев – зав. кафедрой, зав. лаб., проф., д.ф.-м.н.; П.Ю. Борщеговская – ассистент, к.ф.-м.н.; С.М. Варзарь – доцент; М.В. Желтоножская – с.н.с., к. т. н.; Е.Н. Лыкова – вед. инженер; С.У. Нисимов – зам. директора департамента, к.ф.-м.н., доцент; В.В. Розанов – в.н.с., проф., д.б.н.

Реферат

Дана оценка кадровой ситуации в области отечественной лучевой терапии и ядерной медицины. Несмотря на то, что в последние годы происходит значительное переоснащение российских медицинских центров новейшими аппаратами, количественные показатели медицинского оборудования, нормированные на число жителей страны, до сих пор значительно уступают показателям других стран. Причем эта проблема значительно усугубляется недостаточным количеством специалистов, которые могут работать на поставляемом оборудовании. В первую очередь, речь идет о медицинских физиках, которые отвечают не только за обеспечение требуемой точности при подведении дозы ионизирующего излучения к опухоли, но и за обеспечение радиационной безопасности при работе с источниками ионизирующего излучения.

Разработана образовательная программа дополнительной профессиональной переподготовки в области разработки, эксплуатации и применения высокотехнологичных систем для лучевой терапии. Данная программа была разработана на кафедре физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ по заказу Фонда инфраструктурных и образовательных программ Роснано, Проектной компании Роснано – ООО «ПЭТ-Технолоджи». Соисполнителями при разработке и апробации Программы являлись Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России. Приглашенными экспертами в процессе разработки Программы стали ученые и специалисты МГТУ им. Баумана, Томского политехнического университета, НИЯУ МИФИ, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н.Блохина. В результате освоения профессиональной образовательной программы у обучающихся формируются необходимые профессиональные навыки для работы в качестве специалистов отделений лучевой терапии и центров ядерной медицины, что позволит успешно решать задачу профессиональных кадровых ресурсов для клинических центров России.

Программа разработана и успешно реализована на кафедре физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ.

Рассматривается необходимость разработки программы аттестации медицинских физиков, которые работают в настоящий момент. Это позволит гарантировать высокий уровень знаний, необходимый для полноценного участия в лечебном процессе и принятия ответственных решений по терапевтическому использованию радиационных устройств и обеспечению радиационной безопасности пациентов и персонала.

Ключевые слова: медицинская физика, ядерная медицина, лучевая терапия, переподготовка кадров, система аттестации медицинских физиков

Поступила: 26.09.2017. Принята к публикации: 26.04.2018

Введение

Применение последних достижений ядерной и ускорительной физики в медицине является одним из эффективных направлений развития методов лечения и диагностики заболеваний. Особенно заметна роль ядерно-физических технологий в области онкологии.

Сегодня медицина имеет в своем распоряжении достаточно большой арсенал физических технологий и оборудования для диагностики, профилактики и терапии заболеваний: широкий спектр ионизирующих излучений (рентгеновское, гамма-излучение, электроны, протоны, тяжелые ионы, нейтроны и т.д.); различная ускорительная техника, гамма-терапевтические аппараты, оборудование для радиохирургии, нейтронные генераторы, открытые и закрытые радионуклидные источники и т.д.; различные средства медицинской визуализации (ультразвуковое исследование, рентгенография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография и др.); источники оптически-

го излучения (например, лазеры), ультразвук, магнитные поля.

Несмотря на постоянное значительное переоснащение российских медицинских центров новейшими аппаратами в последние годы, количественные показатели, нормированные на число жителей страны, до сих пор значительно уступают показателям других стран. Так, в России один медицинский ускоритель приходится примерно на 800 тыс. жителей, а в США и в странах Европейского союза – на 80 тыс. и 100 тыс. чел. соответственно. В мире лучевую терапию проходят около 70 % онкологических больных, а в России – менее 30 % пациентов, причем в большинстве случаев на морально устаревших аппаратах с кобальтовыми источниками [1–3].

Проведенные оценки [4, 5] показывают, что для достижения показателей, близких к европейским, в России необходимо около 1500 ускорителей электронов, а также 4 центра ионной лучевой терапии. В диагностическом оборудовании на данный момент потребности примерно составляют: гамма-камеры – 300, компьютерные томографы – 200, позитронные эмис-

сионные томографы – 120, магнитно-резонансные томографы – 3500. На рис. 1 представлены состояние и потребности России в высокотехнологичной медицинской технике для диагностики и терапии.

Другая острейшая проблема связана с отсутствием достаточного числа квалифицированных специалистов, которые могут работать на поставляемом оборудовании. В первую очередь, речь идет о медицинских физиках, отвечающих за обеспечение выполнения особых требований точности при подведении требуемой дозы ионизирующего излучения к опухоли с минимальным поражением соседних здоровых тканей, а также за гарантию качества и безопасность лучевого лечения.

Для эффективной работы по лучевому лечению пациентов необходимо слаженное взаимодействие врача и медицинского физика. Основные задачи в системе реализации лучевой терапии, за которые ответственны медицинские физики:

- измерения, связанные с оценкой дозы, подводимой к опухоли;
- уменьшение дозы общего облучения пациента без ущерба для диагностического процесса;
- тестирование оборудования для гарантии качества диагностического изображения или точности лечения;
- контроль радиационной защиты установок;
- дозиметрическое планирование облучения пациента.

Для успешной работы такого специалиста необходима очень специфическая, широкая и глубокая подготовка.

В настоящее время в нашей стране насчитывается около 300 штатных медицинских физиков, работаю-

щих в 140 отделениях лучевой терапии онкологических отделений и клиник России, а инженерно-технического персонала, обслуживающего медицинскую технику, в российских вузах практически не готовят. По количеству медицинских физиков Россия существенно отстает от ведущих стран Европы и Америки. У нас таких специалистов в 10 раз меньше, чем должно быть по европейским показателям, и в 28 раз меньше, чем в США. Стране необходимо ~2000 квалифицированных медицинских физиков и ~1000 инженеров-эксплуатационников [3, 4]. Проблемой является не только отсутствие соответствующих штатных единиц, но и квалификация специалистов, которые могут их занимать.

Количество медицинских физиков в центрах обычно соответствует уровню оснащения клиники: если уровень оснащения низкий, используются простейшие технологии лечения, то в этих специалистах нет нужды. Соответственно, если имеется сложная аппаратура, то без них не обойтись.

Считается, что «плотность» медицинских физиков (их количество на 100 тыс. населения) отражает насыщенность медицины физикой, т.е. свидетельствует о степени технологичности, точности и качества лечения.

По разным оценкам, общее число специалистов, подготовленных по специальности «медицинская физика», составляет от 250 до 400 чел. Тогда как согласно штатным нормативам в соответствии с порядками оказания медицинской помощи больным необходимое количество физико-технического персонала должно быть намного больше (см. табл. 1) [7].

Понимание наличия проблемы имеется и в медицинских, и в научно-образовательных кругах. Лидерами подготовки медицинских физиков в России являются физический факультет Московского госу-

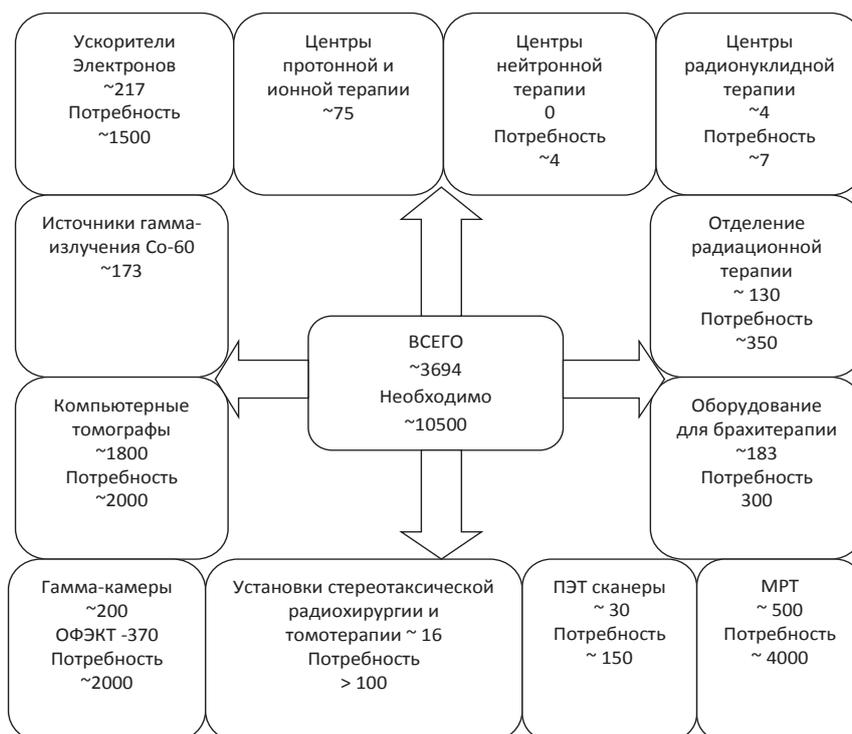


Рис. 1. Радиационные медицинские технологии в России

Таблица 1

Необходимое количество физико-технического персонала

Физико-технический персонал	
Медицинский физик	из расчета 1 должность на каждый ускоритель
Медицинский физик	из расчета 1 должность на 2 гамма-аппарата
Медицинский физик	из расчета 1 должность на 2 аппарата для контактного облучения
Медицинский физик	из расчета 1 должность на 2 симулятора (компьютерных томографа)
Медицинский физик	из расчета 1 должность на 2 системы дозиметрического планирования
Инженеры по эксплуатации радиологического оборудования	
Инженер	из расчета 1 должность на каждый ускоритель
Инженер	из расчета 1 должность на 2 гамма-аппарата
Инженер	из расчета 1 должность на 2 симулятора (компьютерных томографа)
Средний технический персонал	
Техник-дозиметрист для обслуживания блока дистанционной терапии	1 должность
Техник-дозиметрист для обслуживания блоков с закрытыми и открытыми радиоактивными препаратами	1 должность
Техник для изготовления защитных блоков и других формирующих приспособлений	1 должность
Техник для изготовления устройств и приспособлений для иммобилизации пациентов	1 должность

Примечание: В отделениях на каждые 40 коек радионуклидной терапии устанавливается не менее одной должности дозиметриста службы радиационной безопасности

дарственного университета им. М.В. Ломоносова и Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», где целевые учебные программы развиваются с 1990-х годов, а также Томский политехнический университет. Курсы повышения квалификации для медицинских физиков проводят в МГУ имени М.В. Ломоносова, Ассоциации медицинских физиков России совместно с РМАПО, а также в ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА. Подготовка же инженеров по эксплуатации медицинских ускорителей в России практически не осуществляется. Наиболее близкие магистерские программы действуют в МГТУ им. Н. Э. Баумана, где выпускают инженеров по эксплуатации медицинской техники.

Актуальность разработки программы профессиональной переподготовки кадров обусловлена, таким образом, следующими причинами:

1. Имеется острый дефицит квалифицированных медицинских физиков и инженеров, особенно в региональных центрах.
2. Магистерские программы дают обширные знания, но не отвечают требованиям в случае необходимости срочного решения узкопрофильного кадрового запроса.
3. Выпускники московских вузов после нескольких лет пребывания в Москве не стремятся ехать обратно работать в регионы.
4. В большинстве регионов нет преподавателей и современной аппаратной базы для подготовки медицинских физиков.
5. Кадровые службы медицинских центров стали требовать документального подтверждения наличия профессионального образования по специальности «медицинская физика».

Программа переподготовки кадров для лучевой терапии

По заказу Фонда инфраструктурных и образовательных программ Роснано и Проектной компании Роснано – ООО «ПЭТ-Технолоджи» в МГУ им. М. В. Ломоносова (кафедра физики ускорителей и радиационной медицины) разработана программа профессиональной переподготовки физиков и инженеров для лучевой терапии. Соисполнителями при разработке и апробации программы являются Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Приглашенными экспертами в процессе разработки Программы стали ученые и специалисты МГТУ им. Н. Э. Баумана, Томского политехнического университета, НИЯУ МИФИ, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

Программа разрабатывалась в три этапа:

1. Анализ квалификационных требований к специалистам и изучение квалификационных дефицитов специалистов.
2. Разработка содержания образовательной программы профессиональной переподготовки.
3. Апробация программы и ее корректировка.

В рамках программы были обозначены целевые группы по следующим направлениям:

- медицинские физики для отделений дистанционной лучевой терапии (на пучках фотонов и электронов);
- медицинские физики для отделений контактной лучевой терапии;
- медицинские физики для отделений протонной и ионной лучевой терапии;
- инженеры по эксплуатации медицинских ускорителей электронов;

- инженеры по эксплуатации медицинских ускорителей протонов.

Общий объем программы 500 ч, в т.ч. дистанционный модуль – 70 ч (2 нед), общеобразовательный модуль – 290 ч (4 нед), и практическая подготовка – 140 ч (4 нед). В общем виде структура программы представлена на рис. 2.

Программа имеет модульную организацию: все обучающиеся должны освоить общепрофессиональный цикл «Физические и биомедицинские основы лучевой терапии». Он состоит из дистанционного общепрофессионального модуля, в рамках которого осуществляется оценка знаний слушателей по общим курсам ядерной физики, физики взаимодействия излучения с веществом, радиобиологии, дозиметрии и радиационной безопасности. На основании результатов тестирования осуществляется отбор слушателей для очного цикла и профессионального модуля. Далее слушатели приглашаются на очную часть, где они слушают лекции как по общим курсам радиационной физики, так и по специальным профессиональным курсам, в т.ч. и профессиональный цикл по одному из модулей, соответствующему целевой группе слушателей. Лицам, прошедшим соответствующее обучение в полном объеме и аттестацию, образовательными учреждениями выдаются документы установленного образца.

В результате освоения профессиональной образовательной программы у обучающихся будут сформированы необходимые профессиональные компетенции для работы в качестве специалистов отделений лучевой терапии и центров ядерной медицины, что позволит успешно решать задачу профессиональных кадровых ресурсов для клинических центров России.

На примере подготовки медицинских физиков для отделений лучевой терапии на фотонах и электронах выделим следующие компетенции:

- осуществлять контроль и коррекцию параметров работы оборудования для дистанционной лучевой терапии в клиническом режиме;
- планировать процедуру медицинского дистанционного облучения пациентов пучками фотонов и электронов;
- проводить сопровождение облучения пациента на аппаратах для дистанционной лучевой терапии;
- разрабатывать рекомендации по техническому оснащению отделений дистанционной лучевой терапии;
- осуществлять контроль процесса сдачи–приемки аппаратов для дистанционной лучевой терапии;
- разрабатывать и выполнять внутренний протокол гарантии качества для аппарата дистанционной лучевой терапии.

Клиническая практика проводится для групп по 4–6 чел. проходит в течение месяца (140 ч) на базе онкологических центров, принимающих участие в разработке и реализации образовательной программы:

- Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ (МНИОИ им. П.А. Герцена и МРНЦ им. А.Ф. Цыба);
- Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
- Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Таким образом, подготовка медицинского физика складывается из трех составляющих: первое – это

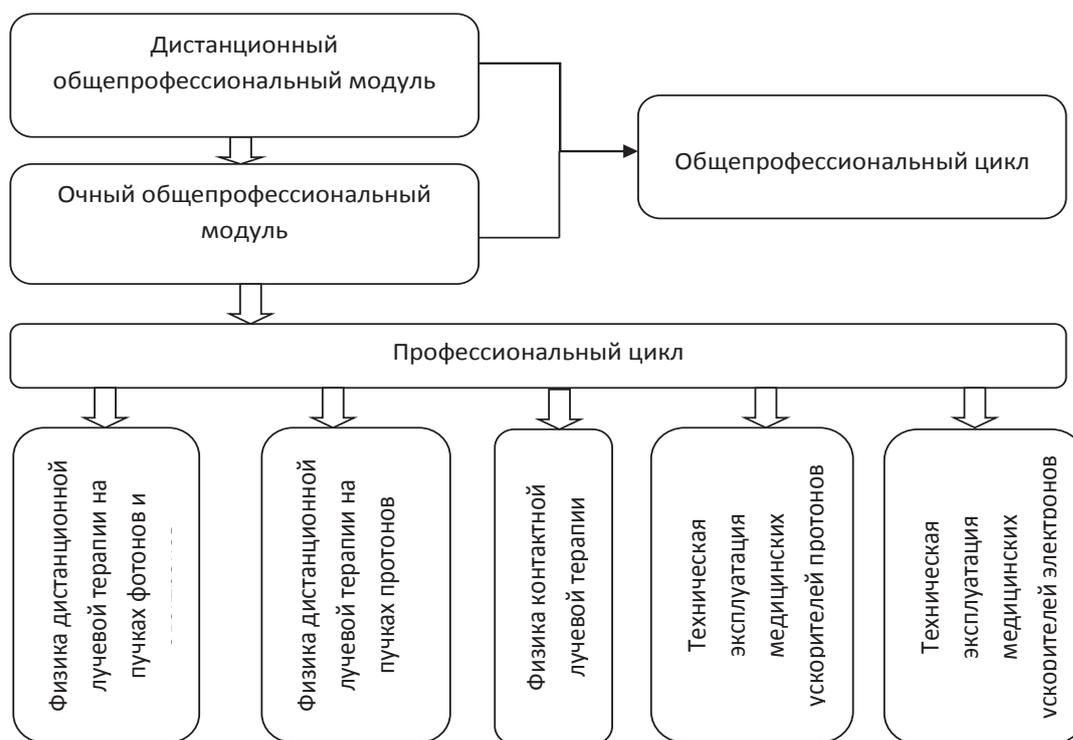


Рис. 2. Структура программы

обучение базовым знаниям по физике, математике и другим естественно-научным и гуманитарным дисциплинам; второе – изучение специальных дисциплин из области медицинской, биологической и радиационной физики, и третье – проведение научно-исследовательских практических занятий в лабораториях или лечебных учреждениях.

Итоговая аттестация осуществляется государственной аттестационной комиссией, в состав которой входят преподаватели основных учебных курсов общепрофессионального и специальных модулей, представители организации-работодателя и учреждений, на базе которых проводились практические занятия и профессиональные стажировки.

На рассмотрение комиссии должны быть представлены материалы и результаты промежуточных оценочных испытаний обучающихся по соответствующим целевым группам, отчет о прохождении практики (стажировки), а также зачетный лист обучающегося.

На основании решения аттестационной комиссии слушателю курсов выдается диплом о профессиональной переподготовке по следующим направлениям:

- физика дистанционной лучевой терапии (на пучках фотонов и электронов);
- физика контактной лучевой терапии;
- физика протонной лучевой терапии;

Данные дипломы удостоверяют право на ведение профессиональной деятельности в сфере медицинской физики.

Лекции читают не только преподаватели МГУ, но и ведущие специалисты соответствующей области на высоком профессиональном уровне. Занятия проводятся в аудиториях университета. Обучение на курсах — платное. Дополнительную информацию о правилах приема и обучения можно получить по телефону: +7(985)905-00-38.

Перспективы развития

С нашей точки зрения, программа может быть усовершенствована.

В первую очередь, возможно сократить длительность этапов, поскольку слушатели не могут надолго отлучаться со своего основного места работы.

Во-вторых, некоторым слушателям, закончившим вузы по физическим и техническим специальностям, может экстерном засчитываться часть курсов очного цикла.

В-третьих, для лиц, не имеющих специальной теоретической подготовки и опыта работы в радиологическом отделении медицинского учреждения, в программу может быть расширена до 1000 ч, что сравнимо с объемом часов при обучении в магистратуре.

Кроме того, необходимо разработать программу аттестации медицинских физиков, которые работают в

настоящий момент. Это позволит гарантировать высокий уровень знаний, необходимый для полноценного участия в лечебном процессе и принятия ответственных решений по терапевтическому использованию радиационных устройств и обеспечению радиационной безопасности пациентов и персонала. Согласно проекту, предлагаемому в работе [6], необходимо решить конкретные задачи, а именно:

- обеспечить первичную аттестацию существенной части практикующих медицинских физиков;
- создать группу экспертов для решения вопросов аттестации медицинских физиков;
- разработать стандартизированную процедуру прохождения аттестации медицинских физиков;
- рассмотреть вопросы переаттестации и постоянного повышения квалификации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barletta W., Chattopadhyay S., Seryi A. Educating and Training Accelerator Scientists and Technologists for Tomorrow // *Reviews of Accelerator Science and Technology*. 2012. Vol. 5. P. 313–321.
2. Карпунин В.О., Рязанцев О.Б., Хорошков В.С. Лучевая диагностика и терапия: развитие оборудования и технологий в мире и России // *Международная конференция. IT + M&E, Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии*. – М.: ООО «Институт новых информационных технологий». 2015. С. 167–179.
3. Клёнов Г.И., Козлов Ю.Ф., Хорошков В.С. Шестидесять лет протонной лучевой терапии: результаты, проблемы и тенденции // *Мед. физика*. 2015. № 1 (65). С. 86–90.
4. Черняев А.П., Кольванова М.А., Борщеговская П.Ю. Радиационные технологии в медицине. Часть 1. Медицинские ускорители // *Вестник Московского государственного университета*. Серия: Физика и астрономия. 2015. Т. 70. № 6. С. 457–465.
5. Белоусов А.В., Близнюк У.А., Варзарь С.М. и соавт. Ускорители в медицине // *Мед. физика*. 2014. № 1 (61). С. 113–120.
6. Моисеев А.Н., Костылев В.А. Проект национальной программы аттестации экспертов по медицинской физике // *Мед. физика*. 2017. № 1. С. 71–75.
7. Рекомендуемые штатные нормативы в соответствии с порядками оказания медицинской помощи больным. – М. 2010. 54 с.
8. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в субъектах Российской Федерации за 2012 год. Радиационно-гигиенический паспорт Российской Федерации. 2-е изд., испр. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2013. 130 с.
9. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в субъектах Российской Федерации за 2015 год. Радиационно-гигиенический паспорт Российской Федерации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2016. 125 с.

Для цитирования: Черняев А.П., Борщеговская П.Ю., Варзарь С.М., Желтоножская М.В., Лыкова Е.Н., Нисимов С.У., Розанов В.В. Программа профессиональной переподготовки кадров медицинских физиков для лучевой терапии // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. № 3. С. 68–73.

DOI: 10.12737/article_5b17a191aa20f9.36730377

The Professional Retraining Program in Radiotherapy for Medical Physicists

**A.P. Chernyaev¹, P.Yu. Borshchegovskaya¹, S.M. Varzar¹, M.V. Zheltonozhskaya¹,
E.N. Lykova², S.U. Nisimov³, V.V. Rozanov¹**

1. Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow. Russia. E-mail: iv-kate@yandex.ru
2. D.V. Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow. Russia
3. Fund for Infrastructure and Educational Programs Rusnano. Moscow. Russia.

A.P. Chernyaev – Head of Dep., Prof., Dr. Sc. Phys.-Math.; P.Yu. Borshchegovskaya – Assistant, PhD Phys.-Math.; S.M. Varzar – Associate Professor, PhD Phys.-Math.; M.V. Zheltonozhskaya – Senior Researcher, PhD Tech., E.N. Lykova – Leading Engineer; S.U. Nisimov – Deputy Director, PhD Phys.-Math., Associate Prof., V.V. Rozanov – Leading Researcher, Dr. Sc. Biol., Prof.

Abstract

The article assesses the personnel situation in the field of domestic radiation therapy and nuclear medicine. Despite the fact that in recent years there has been a significant re-equipping of Russian medical centers with the latest devices, the quantitative indicators of medical equipment normalized for the number of residents of the country are still significantly inferior to the indexes other countries. And this problem is greatly aggravated by the insufficient number of specialists who can work on the equipment supplied. First and foremost, this refers to medical physicists who are responsible not only for ensuring the required accuracy when applying a dose of ionizing radiation to the tumor, but also for ensuring radiation safety when working with sources of ionizing radiation.

A continuing vocational educational retraining program covering development, operation and application of high-tech systems for radiotherapy is being proposed. This program was developed and tested at the Department of Physics of Accelerators and Radiation Medicine of the Physical Faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University with the support of the Rusnano Foundation for Educational Programs.

The co-executors in the development and approbation of the Program were the National Medical Research Center of Radiology, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. Invited experts in the process of developing the Program were scientists and specialists of the Bauman MSTU, Tomsk Polytechnic University, NRNU MEPhI, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. As a result of a professional educational program, the necessary professional skills for working as specialists in radiotherapy units and nuclear medicine centers are formed, which will successfully solve the problem of professional human resources for the clinical centers of Russia.

The program was developed and successfully implemented at the Department of Physics of Accelerators and Radiation Medicine of the Physics Department of M.V. Lomonosov Moscow State University.

The need to develop a program of assessment of medical physicists, which are working at the moment, is being considered. This will guarantee a high level of knowledge necessary for full participation in the medical process and making responsible decisions on the therapeutic use of radiation devices and ensuring radiation safety of patients and personnel.

Key words: *medical physics, nuclear medicine, radiotherapy, retraining of specialists, the system of assessment of medical physicists*

REFERENCES

1. Barletta W, Chattopadhyay S, Seryi A. Educating and Training Accelerator Scientists and Technologists for Tomorrow. *Reviews of Accelerator Science and Technology*. 2012;5:313-21.
2. Karpunin VO, Ryazantsev OB, Horoshkov VS. Radiation diagnostics and therapy: development of equipment and technologies in the world and Russia. International conference. IT + M & E, New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology. Moscow. LLC Institute of New Information Technologies. 2015. P. 167-79. Russian.
3. Klyonov GI, Kozlov YuF, Horoshkov VS. Sixty years of proton beam therapy: results, problems and trends. *Medical Physics*. 2015;1(65):86-90. Russian.
4. Chernyaev AP, Kolyvanova MA, Borshchegovskaya PYu. Radiation technology in medicine. Part 1. Medicine accelerators. *Moscow University Physics Bulletin*, 2015;70(6):457-65.
5. Belousov AV, Bliznyuk UA, Varzar' SM, et al. Accelerators in medicine. *Medical Physics*. 2014;1(61):113-20. Russian.
6. Moiseev AN, Kostylev VA. Draft national program for the certification of experts in medical physics. *Medical Physics*. 2017;1:71-5. Russian.
7. Recommended staff standards in accordance with the procedures for providing medical care to patients. Moscow. 2010. 54 p. Russian.
8. The results of radiation and hygienic certification in the subjects of the Russian Federation for 2012. Radiation-hygienic passport of the Russian Federation. 2 ed. Rev. Moscow. Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 2013. 130 p. Russian.
9. The results of radiation and hygienic certification in the subjects of the Russian Federation for 2015. Radiation-hygienic passport of the Russian Federation. Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 2016. 125 p. Russian.

For citation: Chernyaev AP, Borshchegovskaya PYu, Varzar SM, Zheltonozhskaya MV, Lykova EN, Nisimov SU, Rozanov VV. The Professional Retraining Program in Radiotherapy for Medical Physicists. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):68-73. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b17a191aa20f9.36730377

С.Ф. Гончаров, Г.М. Аветисов**ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЯХ**

Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Минздрава РФ, Москва. E-mail: gravetisov@yandex.ru

С.Ф. Гончаров – директор, д.м.н., проф., академик РАН; Г.М. Аветисов – главный специалист д.б.н., проф.

Реферат

Представлены итоги 25-летней деятельности головного учреждения Службы медицины катастроф Минздрава России – Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» (ВЦМК «Защита») по решению задач медицинского обеспечения населения при радиационных авариях. Служба медицины катастроф (СМК) является функциональной подсистемой Единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций (РСЧС), предназначенной для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций. В России законодательно установлено, что ответственность за радиационную безопасность населения, проживающего в зоне наблюдения АЭС (в радиусе примерно 25 км) в случае аварии возложена на Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России). Ответственность за радиационную безопасность остального населения, проживающего за пределами зоны наблюдения, возложена на СМК.

В соответствии с действующим документом «Типовое содержание плана защиты населения в случае аварии на радиационном объекте», разработанном Министерством по чрезвычайным ситуациям, обязательные защитные мероприятия предусматриваются на территории радиусом 25 км вокруг радиационного объекта (зоны планирования превентивных и неотложных мероприятий). Заблаговременное планирование в зоне планирования ограничительных мероприятий не предусмотрено, а защитные мероприятия за пределами 100-километровой зоны считаются нецелесообразными.

В статье представлена разработанная специалистами ВЦМК «Защита» концепция радиационной безопасности субъектов Российской Федерации для действующих на территории России атомных электростанций. Концепция основывается на опыте последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В концепции обосновывается, что внешняя граница зоны планирования защитных мероприятий вокруг атомных электростанций должна иметь внешний радиус 1 тыс. км, а радиус границы зоны планирования неотложных мероприятий – 100 км.

Обсуждаются проблемы готовности к обеспечению радиационной безопасности населения при радиационных авариях: необходимость разработки нормативно-правовых документов федерального уровня, обязывающих заблаговременное планирование защитных мероприятий в случае радиационных аварий на радиационно-опасных объектах от действующих на территории России атомных электростанций для населения, не курируемого ФМБА России (проживающего как в зоне наблюдения, так и за ее пределами) и регламентирующих необходимость и порядок планирования, организации и проведения в случае необходимости йодной профилактики населению на территориях до 1 тыс. км от действующих АЭС России. Предложены подходы к решению рассмотренных проблем.

Ключевые слова: АЭС России, радиационные аварии, йодная профилактика, Служба медицины катастроф Минздрава России

Поступила: 21.12.2017. Принята к публикации: 26.04.2018

Введение

Расширяющееся внедрение источников ионизирующих излучений в промышленность, медицину и научные исследования, наличие на вооружении армий ядерного оружия увеличивают число людей, которые могут подвергнуться радиационному воздействию. Несмотря на достаточно совершенные технические системы по обеспечению радиационной безопасности персонала предприятий, разработанные в последние годы, сохраняется определенная вероятность крупномасштабных радиационных аварий (РА). Такие аварии возможны на стационарных радиационно-опасных объектах (АЭС, заводах по переработке ядерного топлива, хранилищах радиоактивных отходов, военных ядерных объектах и др.). Возможны также транспортные РА, локальные аварии, связанные с хищением и утерей приборов с радионуклидными источниками. Остается опасность использования радиоактивных веществ в террористических целях.

РА характеризуются своей спецификой развития, структурой санитарных потерь, что обуславливает выдвигание особых требований к организации работы учреждений и формирований, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий. Как показывает опыт ликвидации последствий РА на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) 1986 г. и аварии на

АЭС Японии в 2011 г., территории, охватываемые РА, и общая численность населения, которому потребуются медицинская помощь, могут быть масштабнее, чем при других катастрофах (землетрясения, наводнения, авиакатастрофы и т.п.).

В результате аварии на ЧАЭС цезием-137 с плотностью более 1 Ки/км² были загрязнены территории 17 субъектов Российской Федерации (табл. 1), на которых находились 7608 населенных пунктов с населением более 2,5 млн человек [1].

В Украине на радиоактивно загрязненных территориях находились 2293 населенных пункта с общей численностью населения 2,4 млн человек [2, 3]. Опасный уровень радиоактивного загрязнения на этих территориях сохранится еще в течение длительного времени. Заболеваемость раком щитовидной железы (ЩЖ) населения, проживающего на наиболее загрязненной после аварии на ЧАЭС территории Брянской области, в период с 1991 г. по настоящее время, по сравнению с периодом 1986–91 гг., выросла во всех возрастных группах мужского и женского населения. Из выявленных случаев заболевания раком ЩЖ среди детей области на момент аварии около 52 % обусловлены действием радиации. Прогноз до 2021 г. показывает, что ожидается ~1100 случаев заболевания раком ЩЖ среди детского населения области на момент Чернобыльской катастрофы. Из них радиационно-обусловленных раков

Таблица 1

Площади загрязнения цезием-137 после аварии на ЧАЭС [1]

Республика, область	Среднее расстояние от ЧАЭС, км	Плотность загрязнения, Ки/км ² /% площади области			
		от 1 до 5	от 5 до 15	от 15 до 40	Свыше 40
Мордовия	1000	1630/6,3			
Белгородская	400	1620/6,0			
Брянская	200	6750/19,3	2628/7,5	2130/6,1	310/0,9
Воронежская	600	1320/2,5			
Калужская	400	3500/11,7	1419/4,7		
Курская	400	1220/4,1			
Ленинградская	1000	850/1,0			
Липецкая	500	1690/7,0			
Нижегородская	1000	15/0,02			
Орловская	400	8840/35,4	132/0,5		
Пензенская	1000	4130/9,6			
Рязанская	700	5210/13,0			
Саратовская	1000	150/13			
Смоленская	400	100/0,2			
Тамбовская	700	510/1,5			
Тульская	500	10320/40,	1271/4,9		
Ульяновская	1100	1060/2,9			

Таблица 2

Распределение детей разного возраста по уровню средней дозы облучения щитовидной железы в 1106 населенных пунктах Брянской области, отнесенных к зоне радиоактивного загрязнения, [6]

Доза, Гр	Возрастная группа, лет				
	До 1 года	1–2	3–7	8–12	13–17
0–0,05	–	–	1	42	152
0,05–0,2	52	243	695	842	824
0,2–0,5	686	589	301	205	117
0,5–1,0	217	198	96	15	12
1,0–2,5	139	71	13	2	1
>2,5	12	5	–	–	–

будет более 50 %. Основная причина перечисленных заболеваний – не проведенные должным образом на загрязненных территориях защитные мероприятия, и, прежде всего, не проведенная йодная профилактика [2–5].

Здесь важно отметить, что еще за 19 лет до аварии на ЧАЭС советскими учеными была разработана и утверждена МЗ СССР инструкция по проведению йодной профилактики, а за 15 лет до аварии были утверждены МЗ СССР «Временные методические указания по защите населения в случае аварии на ядерных реакторах» [4].

В работе Звоновой И.А. и соавт. рассмотрены дозовые нагрузки для разных возрастных групп детского населения в 1106 населенных пунктов Брянской области (табл. 2) [6].

По руководству, действовавшему на время аварии на ЧАЭС, йодную профилактику надо было проводить, если доза на ЩЖ детей была не менее 0,1 Гр [4]. В 1106 населенных пунктах, представленных в табл. 2, йодная профилактика не была проведена. Из таблицы видно, что в этих населенных пунктах йодная профилактика должна была быть проведена 50109 детям.

По мнению экспертов, результаты эпидемиологических исследований, выполненных после 2000 г.,

подтверждают основные выводы отчета Научного комитета Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации [7]. В докладе отмечается, что часть из примерно 1800 случаев рака ЩЖ у детей и подростков, выявленных в России, Белоруссии и Украине в 1990–98 гг., можно считать последствиями Чернобыльской аварии.

Эвакуацию населения проводили в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС, исходя из радиационной обстановки. Первоначально эвакуировали население города Припять, расположенного всего в трех километрах от реактора, затем население из 10-км и затем из 30-км зон вокруг реактора, расположенных преимущественно на территории Украины и Белоруссии. Кроме того, в 1986 г. было эвакуировано население ряда деревень в Белоруссии, России и на Украине за пределами 30-км зоны вокруг реактора. Так, на Украине с 14 мая по 16 августа были эвакуированы 2858 чел., проживавшие за пределами 30-км зоны в Киевской и Житомирской областях, а в сентябре – 711 жителей села Бобры [3]. В Белоруссии за пределами 30-км зоны 3–10 июня эвакуировано 6017 жителей из 28 деревень и в августе-сентябре 1986 г. – 7350 жителей из 29 деревень. В России эвакуировано только 186 жителей из 4 деревень Красногорского района Брянской области. Таким образом, такие защитные меры, как укрытие, йодная профилактика, эвакуация и переселение, потребовались далеко за пределами 30-км зоны после аварии на ЧАЭС.

Авария на АЭС Японии в 2011 г. подтвердила возможность возникновения радиационной катастрофы, сопоставимой с Чернобыльской.

26 июля 2012 г. в Интернете были опубликованы карты радиоактивного загрязнения Японии вследствие аварии на АЭС «Фукусима-1». Результаты проведенного мониторинга показали, что загрязнению подверглась площадь, которая составляет, по меньшей мере, 13 тыс. км² в 18 префектурах страны, что составляет примерно 3,0 % от общей территории Японии. Эвакуация населения была проведена в радиусе 40 км

от аварийной АЭС «Фукусима» и из пяти областей вне этой зоны.

Анализ последствий таких крупномасштабных аварий показывает необходимость поддержания в высокой аварийной готовности сил и средств Всероссийской службы медицины катастроф (ВСМК) для ликвидации медицинских последствий.

В ликвидации медицинских последствий РА задействовано несколько подсистем Единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций (РСЧС). Основные из них – «Всероссийская служба медицины катастроф» (ВСМК) и «Функциональная подсистема медико-санитарной помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в организациях (на объектах), находящихся в ведении ФМБА России». Важно определить место, функции и основные задачи каждой из этих подсистем при ликвидации медицинских последствий РА.

В соответствии с постановлением Правительства РФ, ВСМК функционально объединяет службу медицины катастроф Минздрава РФ, службу медицины катастроф Министерства обороны РФ, силы и средства Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Министерства внутренних дел РФ, иных федеральных органов исполнительной власти, Российской академии наук, органов исполнительной власти субъектов РФ, органов местного самоуправления, открытого акционерного общества «Российские железные дороги» и других организаций, предназначенных и выделяемых (привлекаемых) для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций [8]. В этом постановлении есть слова «функционально объединяет», т.е. силы и средства перечисленных выше федеральных органов исполнительной власти в случае ЧС объединяются и под руководством правительственной комиссии ликвидируют ее последствия. В этом же постановлении записано, что задачи, порядок деятельности и структура, состав сил и средств, предназначенных для участия в ликвидации медицинских последствий ЧС различных министерств, определяются положениями о них, утверждаемыми соответствующими министерствами. Таким образом, ответственность за аварийную готовность сил и средств к ликвидации последствий ЧС (в т.ч. и радиационных) возлагается на соответствующие федеральные органы исполнительной власти.

Отрицательным моментом здесь является то, что каждое министерство имеет свое видение оснащения своих сил приборным обеспечением, программными разработками и методическими подходами к организации и проведению спасательных мероприятий. Такая разобщенность сохранилась со времен аварии на ЧАЭС и не способствует оптимизации задействованных сил и средств ВСМК при ликвидации медицинских последствий ЧС.

Проблема № 1

Для решения этой проблемы, по нашему мнению, Минздраву России с участием представителей всех фе-

деральных органов исполнительной власти (подсистем РСЧС, функционально объединяемых ВСМК) необходимо разработать документ – рекомендации с едиными стандартизированными требованиями к штатному расписанию медицинских подразделений, формируемых подсистемами РСЧС для ликвидации медицинских последствий РА, их оснащенности медицинскими средствами, дозиметрическим и спектрометрическим оборудованием, методиками проведения радиационной разведки, оценки доз внешнего и внутреннего облучения людей и диагностики лучевого поражения, а также по организации медицинского обеспечения при РА. После разработки такого документа его следует утвердить всеми участвующими в работе над документом Федеральными органами исполнительной власти. В качестве базовых источников для работы группы можно рекомендовать разработанные ведущими радиационными гигиенистами и клиницистами под общей редакцией РАН Л.А. Ильина руководства по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при РА [9–11].

В соответствии с указом Президента Российской Федерации и постановлением Правительства РФ, на Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России возложено медицинское обеспечение персонала ядерно-опасных объектов и членов их семей, проживающих в поселках и городах этих предприятий, как при нормальной работе предприятия, так и в случае аварии [12, 13]. Во исполнение постановления Правительства РФ, Минздравом РФ была создана «Функциональная подсистема медико-санитарной помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в организациях (на объектах), находящихся в ведении ФМБА России, Единой государственной системы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций» (подсистема ФМБА) [14]. Ее деятельность распространяется на организации и территории, подлежащие обслуживанию ФМБА России. Перечень организаций и территорий утверждается Правительством РФ. Эти территории находятся в пределах зоны наблюдения радиационно-опасных объектов. Основными задачами подсистемы ФМБА России является медицинское обеспечение персонала обслуживаемых организаций (объектов) и населения обслуживаемых территорий при ликвидации последствий ЧС техногенного характера, включая РА, ЧС природного характера и террористических актов.

В то же время, при крупномасштабной аварии радиационному воздействию может подвергнуться население, в т.ч. и проживающее в зоне наблюдения, но не курируемое ФМБА России, а также население, проживающее за пределами зоны наблюдения. За организацию медицинского обеспечения этого населения, в соответствии с приказом Минздрава России от 25.11.93 № 279, ответственность возложена на Службу медицины катастроф (СМК) Минздрава России, а в субъектах РФ, в соответствии с приказами Минздрава России от 21.06.96 № 261 и от 27.10.2000 № 380 – на территориальные центры медицины катастроф [14, 15].

Для выполнения своих задач по медицинскому обеспечению персонала объектов и членов их семей при

РА ФМБА России имеет хорошо оснащенные оборудованием и обладающие квалифицированным персоналом медсанчасти вблизи всех опасных, в т.ч. и радиационно-опасных объектов. СМК также располагает необходимыми силами и средствами на федеральном, региональном и территориальном уровнях [16]. Таким образом, необходимые силы и средства есть.

Следует обратить внимание на то, что 25 лет назад, ко времени образования ВСМК и ее головного федерального учреждения Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» (ВЦМК «Защита»), проблемы защиты населения (не персонала объектов, а, именно населения) в случае РА просто не было. До аварии на ЧАЭС разработчики АЭС, специалисты-атомщики, руководящие органы страны были убеждены, что крупномасштабной РА, при которой кроме персонала может пострадать еще и население, не может быть. Эта позиция была закреплена в проектных документах атомных станций. К сожалению, Чернобыльская авария, показавшая, что при РА большие контингенты людей могут быть облучены в дозах выше допустимых, не изменила точку зрения разработчиков АЭС и руководителей федеральных органов, ответственных за обеспечение радиационной безопасности населения страны. Федеральный закон «О радиационной безопасности населения», определяющий правовые основы обеспечения радиационной безопасности населения в целях его здоровья, вступил в силу только в январе 1996 г. (через 10 лет после аварии на ЧАЭС!). До этого времени в России не было ни одного законодательного акта, устанавливающего права и ответственность физических и юридических лиц при эксплуатации объектов, где используется источники ионизирующих излучений. Такой подход к радиационной безопасности даже в случае аварий на АЭС обусловил некорректные подходы к организации защитных мероприятий в случае аварии. Медицинские аспекты этих мероприятий были возложены на ФМБА России. Как указывалось выше, задачей подсистемы РСЧС ФМБА России является медицинское обеспечение персонала обслуживаемых организаций (объектов) и населения обслуживаемых территорий при ликвидации последствий ЧС техногенного характера, включая РА, ЧС природного характера и террористических актов. Остальное население во внимание не принималось.

Сразу после организации ВЦМК «Защита», перед Минздравом России был поставлен вопрос о необходимости медико-санитарного обеспечения не курируемого ФМБА России населения в случае РА. Эта инициатива была поддержана. С 1995 г. ВЦМК «Защита» приступил к работе по организации сил и средств СМК, в основном, его регионального звена для ликвидации медицинских последствий РА.

В центре было сформировано соответствующее структурное подразделение – отдел организации медицинской помощи при РА. В числе основных задач отдела были определены:

- обоснование, разработка и внедрение в практику работы ВСМК нормативно-методических и инструктивных документов по организации медицин-

ской помощи населению и проведению санитарно-гигиенических мероприятий в случае РА;

- участие в проверке и анализе готовности медицинских сил и средств центров медицины катастроф и территориальных медицинских учреждений к проведению работ по ликвидации медицинских последствий РА;
- отработка организационных вопросов взаимодействия сил и средств СМК и ФМБА России при ликвидации медицинских последствий РА;
- экспертиза проектов нормативно-методических документов по вопросам организации медицинской помощи населению и проведению санитарно-гигиенических мероприятий при РА;
- участие в обучении и переподготовке специалистов, проходящих повышение квалификации на кафедрах при ВЦМК «Защита» по вопросам медицинского и санитарно-гигиенического обеспечения населения при РА.

Научно-практическим выходом исследований ВЦМК «Защита» по проблеме медицинского обеспечения населения при РА явилась разработка и внедрение в практику Минздрава России необходимых нормативно-методических документов (всего 41 нормативно-методический документ и пособие). Всего по вопросам медицинского обеспечения населения при РА за истекшие 25 лет сотрудниками центра подготовлено и опубликовано 96 научных публикаций, в т.ч. монографий: по радиологическим аспектам медицины катастроф; синдромам острой лучевой болезни, их клиническим проявлениям, профилактике и лечению; по диагностике и лечению местных лучевых поражений; по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных РА.

Проблема № 2

Суть проблемы заключается в отсутствии нормативно-правового документа федерального уровня, обязывающего заблаговременное планирование защитных мероприятий в случае РА на радиационно-опасном объекте (АЭС) для населения, не курируемого ФМБА России (проживающего как в зоне наблюдения, так и за ее пределами).

В настоящее время есть три нормативных документа по планированию защитных мероприятий при РА.

Первый утвержден приказом Ростехнадзора и касается защиты персонала АЭС [17]. Планирование защитных мероприятий в этом документе предусматривается в пределах санитарно-защитной зоны атомной станции. Разработчиком плана по этому документу является администрация АЭС.

Второй документ, разработанный и утвержденный МЧС России, определяет планирование мер защиты населения [18]. Размеры зон планирования защитных мероприятий (ЗПЗМ) вокруг АЭС в этом документе установлены в соответствии с приведенной ниже табл. 3.

Из данных таблицы видно, что обязательные защитные мероприятия предусмотрены на территории радиусом 25 км вокруг радиационного объекта (зоны планирования превентивных и неотложных мероприятий).

Таблица 3

Границы зон планирования защитных мероприятий (ЗПЗМ) [18]

Тепловая мощность реактора, МВт	Радиус границы зоны планирования превентивных мероприятий, км	Радиус границы зоны планирования неотложных мероприятий, км		Радиус границы зон планирования ограничительных мероприятий, км	
		внутренний	внешний	внутренний	внешний
> 1000	5	5	25	25	100
100–1000	3	3	25	25	100
10–100	нет	0	5	5	50
2–10	нет	0	0,5	0,5	5

Заблаговременное планирование в зоне планирования ограничительных мероприятий не предусмотрено, а защитные мероприятия за пределами 100-километровой зоны не предусмотрены. План должен разрабатываться ГУ МЧС России по субъектам Российской Федерации. Вызывает удивление, что этот документ появился через 20 лет после аварии на ЧАЭС, которая показала, что радиационная опасность для здоровья населения после крупномасштабной аварии возможна на расстоянии до 1 тыс. км от аварийного реактора. На стадии разработки документа ВЦМК «Защита» неоднократно направлял в МЧС России замечания и предложения по учету в нем последствий аварии на ЧАЭС. МЧС России на эти письма не ответило.

Анализ медицинских последствий аварии на ЧАЭС позволил специалистам ВЦМК «Защита» разработать концепцию «Прогноз радиационной опасности для субъектов Российской Федерации от действующих на территории России атомных электростанций», в которой обосновывалось, что внешняя граница зоны планирования защитных мероприятий вокруг АЭС должна иметь внешний радиус 1 тыс. км, а радиус границы зоны планирования неотложных мероприятий – 100 км. Концепция впервые была опубликована в 2003 г. в «Медицинской газете» (№ 65 – 3.9.2003) и в течение последующих лет неоднократно выносилась на обсуждение отечественных и международных симпозиумов и конференций [19]. Концепция неоднократно выносилась также и на обсуждение в МЧС России [20] и была доложена на 14-м Международном конгрессе Всемирной ассоциации экстремальной медицины [21].

Какой-либо критики в адрес выдвинутых в концепции предложений в открытой печати и на конференциях высказано не было. На базе положений этой концепции были разработаны методические рекомендации «Планирование медико-санитарного обеспечения населения при радиационной аварии на атомной электростанции», которые были утверждены Минздравом России 08.09.2005 (третий из приведенных выше документов) [22]. В этом документе защитные мероприятия для населения предусматриваются на всей территории субъекта РФ, находящейся в пределах 1 тыс. км от АЭС. В документе представлены также новые подходы к прогнозу радиационной опасности для субъектов РФ в случае крупномасштабной аварии на действующих АЭС России, определены задачи, стоящие перед территориальными службами медицины катастроф при планировании медицинского обеспечения населения при таких авариях. Разработанная концепция позволила выделить субъекты Российской Федерации высокой

радиационной опасности (на их территории находятся атомные электростанции), субъекты повышенной радиационной опасности (часть территории которых захватывает 100-километровую зону вокруг АЭС) и субъекты потенциальной радиационной опасности, границы которых находятся за пределами 100-километровой зоны, но ближе 1 тыс. км от АЭС. Всего в зоне радиационной опасности находится 70 субъектов Российской Федерации. Исключение составляют малонаселенные территории России. Но, если два первых документа относятся к федеральному уровню, то третий документ ведомственный (Минздрав России).

К сожалению, сложившаяся ситуация зачастую не позволяет СМК и ВЦМК «Защита» «договориться» с руководителями региональных органов исполнительной власти, отвечающими за радиационную безопасность населения своих регионов, о необходимости заблаговременного планирования и финансового обеспечения мероприятий по защите населения региона при РА (если территория региона находится за пределами зоны наблюдения ближайшего радиационно-опасного объекта, но в пределах 1 тыс. км от АЭС). Следует подчеркнуть, что утвержденные Минздравом России рекомендации позволили с 2005 г. по настоящее время инициировать разработку в регионах планов медицинского обеспечения населения при РА с помощью подготовленных специалистами ВЦМК «Защита» методических рекомендаций, утвержденных Минздравом России [22]. Необходимость разработки таких планов на территориях до 1 тыс. км от АЭС признана многими главами субъектов РФ. В ответах на обращение Минздрава России с этим согласились губернаторы Свердловской, Омской, Тульской, Челябинской областей и ряда других субъектов РФ. По состоянию на 01.01.2018 планы разработаны в 32 субъектах РФ, в 28 – планы дорабатываются. В то же время, в некоторых субъектах России работа над планами либо не ведется, либо проводится неудовлетворительно. В этих субъектах руководители ГУ МЧС ссылаются на отсутствие в межведомственных документах указаний по планированию защитных мероприятий для населения при РА за пределами 25-километровой зоны вокруг радиационно-опасных объектов.

Проблема № 2 требует скорейшего решения, поскольку миллионы жителей страны остаются незащищенными от радиационного воздействия в случае крупномасштабной аварии на функционирующих радиационно-опасных объектах. Так, по данным МЧС России, в зонах непосредственной угрозы жизни и здоровью, возникающей при авариях на радиационно-

опасных объектах, проживает ~ 4 млн чел. В 30-километровой зоне действующих в России АЭС проживает ~ 0,5 млн чел. (зона ответственности ФМБА России). Наши исследования показали, что в 100-километровой зоне вокруг действующих в России АЭС проживает ~ 10 млн чел. (зона ответственности ВСМК) [23].

Следует подчеркнуть, что население 100-километровой зоны, находящееся в непосредственной близости к АЭС, как показала авария на ЧАЭС, может подвергнуться воздействию различных радиационных факторов, в связи с чем необходима особая готовность медицинских учреждений этих территорий. Они должны иметь силы и средства для проведения таких мероприятий, как укрытие своего персонала и больных при прохождении радиоактивного облака, экстренной эвакуации учреждения и госпитализированных в нем больных, проведения йодной профилактики и к оказанию медицинской помощи населению в условиях радиоактивного загрязнения. За пределами 100-километровой зоны остается опасность попадания радионуклидов и, прежде всего, радиоизотопов йода, в организм. Основным защитным мероприятием здесь является йодная профилактика и готовность к ее проведению на территориях до 1 тыс. км от АЭС.

В документе Минздрава России от 22 марта 2013 г. отмечается, что «практически во всех субъектах Российской Федерации сохраняется риск возникновения ЧС радиационного и химического характера, обусловленный наличием промышленных предприятий, деятельность которых сопряжена с использованием дефицитных материалов и токсичных химически активных компонентов, либо крупных транспортных магистралей, через которые осуществляется грузооборот радиоактивных и опасных химических веществ. К другим существенным угрозам возникновения ЧС относится потенциальная опасность применения средств радиационного и химического терроризма и массовых отравлений бытовыми ядами» [24].

Для решения проблемы № 2 в нормативно-правовые документы федерального уровня, связанные с планированием мероприятий по обеспечению радиационной безопасности населения в случае аварии на радиационно-опасных объектах, необходимо внести изменения, расширяющие внешние границы зоны планирования неотложных мероприятий до 100 км и увеличивающие радиус зоны планирования ограничительных мероприятий до 1 тыс. км для атомных реакторов с мощностью более 1000 МВт. В частности, необходима соответствующая переработка документа «Типовое содержание плана защиты населения в случае аварии на радиационном объекте», утвержденный в МЧС России в 2006 г.

Кроме расширения внешних границ зоны планирования неотложных и ограничительных мероприятий, мы считаем необходимым также дополнительно предусмотреть планирование экстренной эвакуации за пределы 100-км зоны медицинских учреждений, расположенных в 100-км зоне АЭС, и проведение защитных санитарно-гигиенических мероприятий по предотвращению попадания радиоактивного йода и других ради-

онуклидов в организм (укрытие, йодная профилактика, ограничение потребления загрязненных пищевых продуктов и воды и др.) для всего остального населения субъекта Российской Федерации, проживающего за пределами 100-км зоны от АЭС в пределах 1 тыс. км от АЭС.

Следует предусмотреть дополнительные затраты, связанные с необходимостью увеличения запаса препаратов стабильного йода для проведения йодной профилактики. Профилактическое противорадиационное средство – таблетки калия йодида (KI). Запасы препаратов стабильного йода следует иметь во всех субъектах РФ, отнесенных к зоне радиационной опасности.

Рассмотрим такие затраты на примере Курской области. Следует подчеркнуть, что 90 % территории Курской области находится в 100-километровой зоне Курской АЭС. Численность населения Курской области, по данным Росстата, на 01.01.2017 составляет ~ 1,123 млн человек. Тогда, для проведения 4-х дневного курса профилактики [25] для всего населения Курской области (однократная доза для взрослого составляет 0,125 г) потребовалось бы ~560 кг препаратов стабильного йода (KI). Если учесть, что загрязнение территорий от радиоактивного облака имеет, как правило, пятнистый характер, и облако будет охватывать не всю территорию, а распространяться в определенном секторе (порядка 20–30° по направлению ветра), то только для ~30 % населения потребуется проведение йодной профилактики. Таким образом, для готовности к проведению йодной профилактики населению Курской области необходимо создать запас ~170 кг препаратов стабильного йода (срок хранения KI – 4 года). По ценам 2017 г. стоимость 1 таблетки (0,125 г) составляет 1,87 руб. Стоимость 170 кг KI составит ~ 2,54 млн руб.

Таким образом, Курской области с населением ~1,123 млн человек на поддержание необходимого запаса стабильного йода для проведения в случае необходимости йодной профилактики необходимо закупать один раз в четыре года KI, затратив на это ~ 2,54 млн руб. (или ~ 0,64 млн руб. в год). Приведенные цифры стоимости запаса препаратов йода несколько завышены, т.к. однократная доза для детей возрастом 2 года и младше составляет 0,040 г. Численность детей такого возраста составляет ~ 10 % от общей численности населения.

Проблема № 3

Важно не только создать необходимый запас препаратов стабильного йода, но и правильно организовать проведение этого защитного мероприятия. Как же обстоят дела с готовностью к проведению йодной профилактики в случае радиационной опасности в нашей стране? Можно считать, и это показывают проведенные проверки и комплексные противоаварийные учения, что в случае необходимости йодная профилактика будет своевременно проведена персоналу атомных электростанций и населению, курируемому ФМБА России, т.е. фактически членам семей персонала АЭС. Здесь имеются соответствующие документы, в которых указано когда надо проводить йодную про-

филактику, как делать запасы препаратов йода, за чей счет, кто отвечает за проведение профилактики. Что же касается организации проведения йодной профилактики остальному населению, то здесь полная неясность.

Наиболее пострадавшая в результате Чернобыльской аварии Белоруссия имеет официальные документы по организации и проведению йодной профилактики населению в случае радиационной опасности [26]. Эти документы утверждены в Белоруссии совместным постановлением Министерства по чрезвычайным ситуациям и Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Имеются соответствующие документы и в Украине [27]. В белорусском документе есть раздел под названием «Зонирование территорий и распределение препаратов йода», где указывается, что для целей организации проведения йодной профилактики территория Республики Беларусь делится на две зоны аварийного реагирования: первая зона включает территории в радиусе 100 километров от АЭС, вторая зона охватывает всю остальную территорию страны. В регламенте есть также раздел под названием «закупка препаратов йода». Здесь четко расписано, что в учреждениях йод закупается за счет средств этих учреждений, а для неорганизованного населения – за счёт средств местного (районного) бюджета. В разделе «порядок проведения йодной профилактики» не рекомендуется, а регламентируется, что население 30-километровой зоны принимает первую дозу препарата йода самостоятельно. «Организованное» население 100-километровой зоны и остальной территории республики принимает первую дозу препарата из запасов, созданных на предприятиях и в других организациях. «Неорганизованному» населению в первый и последующие дни в течение необходимого времени препараты раздают в пунктах проведения йодной профилактики при поликлиниках, школах и других местах специально назначенными лицами (работниками здравоохранения, санитарными дружинниками и др.).

Таким образом, в Белоруссии все ясно и понятно: когда надо проводить йодную профилактику, на каких территориях, как делать запасы препаратов йода, за чей счет, кто проводит профилактику «организованному» и «неорганизованному» населению. Но главное, что это не рекомендации, не пожелания, а регламент, утвержденный совместным постановлением МЧС и Минздрава Республики Беларусь. Важно, что готовность к проведению йодной профилактики распространяется в Белоруссии на всю территорию республики. К сожалению, у нас в России до настоящего времени такого документа федерального уровня нет.

Причина такого состояния дел с готовностью к проведению в случае необходимости йодной профилактики населению территорий, находящихся в опасной близости к АЭС России, заключается в отсутствии нормативных документов федерального уровня, регламентирующих необходимость и порядок планирования, организации и проведения в случае необходимости йодной профилактики населению на территориях до 1 тыс. км от действующих АЭС. Необходимо раз-

работать и утвердить такие документы федерального уровня.

Специалисты ВЦМК «Защита» проявили инициативу в решении этой проблемы и выработали рекомендации для территориальных центров медицины катастроф по разработке расчетов проведения йодной профилактики населению. Согласно этим рекомендациям, заблаговременное планирование и проведение йодной профилактики в случае необходимости возлагается на медицинские учреждения субъекта. Имеются в виду неспециализированные медицинские учреждения, у которых есть закрепленный контингент курируемого населения. Для проведения профилактики необходимо иметь запас препарата, достаточный для приема одной дозы населением (т.е. равный численности населения субъекта). Этот запас надо разместить в нескольких крупных неспециализированных медицинских учреждениях столицы субъекта и в центральных районных больницах в количестве, равном численности курируемого медицинскими учреждениями населения. В случае аварии на АЭС радиоактивное облако не загрязнит всю территорию субъекта, загрязнение будет пятнистым. Т.е. будут «загрязненные» и «чистые» территории. На загрязненных территориях не позже чем через 2 ч после прихода радиоактивного облака население должно принять первую дозу препарата. Дальше будет запас времени (24 ч) и, если на загрязненных территориях надо будет продолжить профилактику, то дополнительные препараты можно будет доставить из запасов, находящихся на «чистых» территориях. Медицинские учреждения для проведения профилактики формируют нештатные бригады для доставки препаратов населению и разрабатывают маршруты доставки.

Проблема № 4

Отсутствие таких документов привело к тому, что на региональном уровне не уделяется должного внимания аварийной готовности медицинских учреждений при РА к медицинскому обеспечению населения, проживающего за пределами зоны наблюдения радиационно-опасных объектов, в т.ч. и АЭС. Особое внимание следует обратить на медицинские учреждения территорий высокой радиационной опасности (где находятся АЭС) и повышенной радиационной опасности (захватывающих 100-километровую зону вокруг АЭС). Эти медицинские учреждения должны быть готовы к работе в условиях воздействия радиационных факторов, к укрытию персонала и больных в защитных сооружениях; к оказанию медицинской помощи пораженным от воздействия факторов РА, их медицинской сортировке и направлению в специализированные медицинские учреждения; к проведению йодной профилактики персоналу, больным и курируемому населению; к оперативной эвакуации самого учреждения.

Результаты анализа сведений с мест и проведенных инспекторских проверок по готовности этих учреждений к работе в условиях РА показывают, что работа в этом направлении предстоит большая [23, 28]. Для решения этой проблемы на территориях 30-км и 100-

км зон вокруг АЭС России целесообразно выделить и закрепить за одним из наиболее оснащенных медицинских учреждений (скорее всего, это будут ЦРБ) ответственность за медицинское обеспечение населения при РА, и укомплектовать его необходимыми силами и средствами для работы в условиях воздействия радиационных факторов. Решать эту задачу можно было бы в рамках федеральных целевых программ, связанных с воздействием радиационного фактора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Карта радиоактивного загрязнения Европейской части и Уральского региона России цезием-137 (по состоянию на 1993 г.). Уральская картографическая фабрика Роскартографии. Екатеринбург, 1993.
- Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М., Сердюк А.М., Лось И.П. Совместные действия Украины и России по ликвидации медицинских последствий вероятных радиационных аварий // Журнал НАМН України. 2011. Т. 17. № 2. С. 96–105.
- 25 лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего. Национальный доклад Украины. — К.: КИМ, 2011. 356 с.
- Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. 2-е изд. — М.: AlaraLimited. 1996.
- Балонов М.И., Брук Г.Я., Голиков В.Ю. и соавт. Облучение населения Российской Федерации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 1996. Вып. 7. С. 39–71.
- Звонова И.А., Балонов М.И., Братилова А.А. и соавт. Доза облучения щитовидной железы населения России вследствие выпадений радиоактивного йода после аварии на Чернобыльской АЭС // Атомная энергия. 2004. Т. 96. Вып. 4. С. 310–317.
- Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 года Генеральной Ассамблее ООН с научными приложениями. Том II: Эффекты (Часть 4). Пер. с англ., Под ред. Л.А. Ильина и С.П. Ярмоненко. — М.: РАДЭКОН, 2002. 320 с.
- Постановление Правительства РФ от 12.08.2011 № 660 «О внесении изменений в Положение о Всероссийской службе медицины катастроф».
- Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях. Под общей ред. Л.А. Ильина. — М.: Защита. 2000. 244 с.
- Радиационные поражения человека. Под общей ред. Л.А. Ильина. — М.: ИздАТ. 2001. Т. 2. 432 с. Т. 3. 402 с.
- Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях. Руководство. — М.: ФГУ ВЦМК «Защита» Росздрова. 2005. 524 с.
- Постановление Правительства РФ от 11.04.2005 № 206 (ред. от 29.04.2013) «О Федеральном медико-биологическом агентстве».
- Постановление Правительства РФ от 16.07.2009 № 577 «О внесении изменений в Положение о Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».
- Приказ Минздравмедпрома РФ от 21.06.96 № 261. «Об утверждении положений о региональных и территориальных центрах медицины катастроф».
- Приказ Минздрава РФ от 27 октября 2000 г. № 380 «Об утверждении положения о Службе медицины катастроф» (в ред. приказа Минздрава РФ от 29.07.2002 № 239).
- Постановление Правительства РФ 28.02.1996 № 195.
- Приказ Ростехнадзора от 18.09.2012 № 518 «Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии «Типовое содержание плана мероприятий по защите персонала в случае аварии на атомной станции» (вместе с НП-015-12...»).
- Типовое содержание плана защиты населения в случае аварии на радиационном объекте. МЧС России. 2006.
- Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М. Чернобыль всегда призывает к готовности номер один // Медицинская газета. № 65. 03.09.2003.
- Проблемы прогнозирования чрезвычайных ситуаций: III Научно-практическая конференция. 22–23 октября 2003. — М.: Едиториал УРСС. 2004. С. 306–313.
- Avetisov G., Tasks of Disaster Medicine Services to Counteract the Risk of Accidents at Operating Nuclear Power Plants in Russia // Prehospital and Disaster Medicine. 2005. Vol. 20. № 3. P. 45.
- Планирование медико-санитарного обеспечения населения при радиационной аварии на атомной электростанции. Методические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ФГУ ВЦМК «Защита» Росздрова. 2005.
- Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М. Обеспечение радиационной безопасности объектов здравоохранения и населения в случае радиационной аварии на радиационно-опасном объекте (атомной электростанции) // Медицина катастроф. 2008. Т. 63. № 3. С. 6–10.
- Рекомендации по формированию и поддержанию запаса средств специфической фармакотерапии в составе резерва материальных ресурсов для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций радиационного и химического характера с учётом особенностей территории субъектов Российской Федерации. Утверждены 22.03.2013.
- Руководство по йодной профилактике в случае возникновения радиационной аварии: Методические рекомендации. — М.: ФМБА. 2010. 44 с.
- Постановление Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.01.2009 № 3/6. «Об утверждении Инструкции по организации проведения йодной профилактики в случае угрозы или возникновения радиационной аварии на ядерных объектах».
- Наказ Державної інспекції ядерного регулювання України 08.11.2011 № 154. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 25 листопада 2011 р. за № 1353/20091 «Порядок здійснення невідкладних заходів йодної профілактики серед населення України у разі виникнення радіаційної аварії».
- Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М. Основные направления повышения готовности Всероссийской службы медицины катастроф к ликвидации медико-санитарных последствий радиационных аварий // Медицина катастроф. 2010. Т. 69. № 1. С. 5–7.

Для цитирования: Гончаров С.Ф., Аветисов Г.М. Проблемы обеспечения радиационной безопасности населения при радиационных авариях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 3. С. 74–82.

DOI: 10.12737/article_5b17a3e6864907.56652758

Problems of Population Radiation Safety Support in Case of Radiation Accidents

S.F. Goncharov, G.M. Avetisov

All Russian Centre for Disaster Medicine «Zaschita», Moscow, Russia. E-mail: gravetisov@yandex.ru

S.F. Goncharov – Director, Dr. Sc. Med., Prof., Academician of RAS; G.M. Avetisov – Chief Expert, Dr. Sc. Biol., Prof.

Abstract

The article presents the results of 25-old activity of the head agency of the Service for Disaster Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation – All Russian Centre for Disaster Medicine «Zaschita» (ARCDM «Zaschita») of the Ministry of Health of the Russian Federation in the sphere of medical support of population in case of radiation accidents. The Service is a

functional subsystem of the Unified State system of prevention and liquidation of emergency situations, intended for elimination of medical and sanitary consequences of emergency situation.

In Russia, it is legally established that in case of radiation accident the Federal Medical Biological Agency of Russia (the FMBA of Russia) is responsible for radiation safety of the population living in the NPP surveillance zone (approximately 25 km). Responsibility for the radiation safety of the rest of the population living outside the surveillance zone is assigned to the Service for disaster medicine.

In accordance with the current document "Model content of the protection plan of the population in case of an accident at the radiation facility" developed by the Ministry of Emergency Situations, mandatory protective measures are provided in the territory that radius is 25 km around the radiation object (planning zones of preventive and emergency measures). Early planning in the restrictive planning zone is not envisaged, and protective measures outside the 100-kilometer zone are considered inappropriate.

The article presents the concept developed by the specialists of ARCDM «Zaschita» for drafting protection of the subjects of the Russian Federation for the nuclear power plants operating on the territory of Russia. The concept is based on experience of consequences of the Chernobyl NPP accident. The concept argues that the outer boundary of the planning area for protective measures around nuclear power plants should have an outer radius of 1000 km. Radius of the emergency planning area is 100 km.

The problems of preparedness for radiation safety of population support in case of radiation accidents are discussed. They are: the need for elaboration of regulatory and normative documents of the federal level on obligatory advance planning of protective measures against the possibility of radiation accidents on radiation-hazardous objects from the nuclear power plants on the territory of Russia for the population, not supervised by the FMBA of Russia (living both in the observation zone and abroad) and regulating the need and procedure of planning, organization and carrying out in case of necessity iodine prophylaxis for the population on territories up to 1000 km from operating NPPs of Russia. Same approaches to the solution of the considered problems are suggested.

Key words: *NPP of Russia, radiation accidents, iodine prophylaxis, Service for Disaster Medicine*

REFERENCES

- Map of radioactive contamination of the European part and Ural region of Russia ^{137}Cs (as of 1993). Map of the Ural Roscartography factory, Ekaterinburg, 1993. Russian.
- Goncharov SF, Avetisov GM, Serdyuk AM, Los IP. Joint actions of Ukraine and Russia on the elimination of medical consequences of probable radiation accidents. *Journal of NAMS of Ukraine*. 2011;17(2):96-105.
- 25 years after the Chernobyl accident. The safety of the future. National report of Ukraine. Kiev: KIM, 2011. 356 p. Russian.
- Ilyin LA. Realities and myths of Chernobyl. 2nd ed. Moscow. Alara Limited, 1996. Russian.
- Balonov MI, Bruk GYa, Golikov VYu, et al. The exposure of the population of the Russian Federation due to the Chernobyl accident. *Radiation and Risk*. 1996;7: 39-71. Russian.
- Zvonova IA, Balonov MI, Bratilova AA, et al. The dose of irradiation of the thyroid gland population of Russia due to the fallout of radioactive iodine after the accident at the Chernobyl NPP. *J Atomic Energy*. 2004;96;4: 310-317. Russian.
- Sources and effects of ionizing radiation. Report of the UN Scientific Committee on Atomic Radiation Protocols 2000 to the UN General Assembly with scientific appendices. Vol II: Effects (Part 4). Per. Eng. Eds LA Ilyin, SP Jarmonenko. Moscow: RADECON; 2002. 320 p. Russian.
- Resolution of the Government of the Russian Federation dated August 12, 2011 No. 660 "On amendments to the Regulations on the All Russian Centre for Disaster Medicine" (In Russ.)
- Guidelines for the organization of sanitary and hygienic and medical and preventive measures for large-scale radiation accidents. Ed. LA Ilyin. Moscow. "Zaschita". 2000. 244 p. Russian.
- Human radiation lesions. Ed. LA Ilyin. Moscow; 2001. Vol. 2. 432 p. Vol. 3. 402 p. Russian.
- Organization of sanitary-hygienic and medical-preventive measures in case of radiation accidents. Guide. Moscow. ARCDM «Zaschita» of Roszdrav; 2005. 524 p. Russian.
- Decree of the Government of the Russian Federation of 11.04.2005 No. 206 (ed. from 29.04.2013) "On the Federal Medical Biological Agency". Russian.
- Resolution of the Government of the Russian Federation of 16.07.2009 No. 577 "On the outside of the amendments to the regulations on the unified state system of prevention and elimination". Russian.
- Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation 21.06.1996 No. 261 «On approval of the provisions on regional and territorial centers of disaster medicine». Russian.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 27.10.2000 No. 380. "On approval of the regulation on the service of disaster medicine" (ed. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 29.07.2002 No. 239). Russian.
- Decree of the Government of the Russian Federation on 28.02.1996 No. 195. Russian.
- Order Rostekhnadsor from 18.09.2012 No. 518 "On the approval of federal norms and regulations in the field of the use of atomic energy". Typical content of the activity plan of the personnel in the event of an accident at the nuclear power plant (together with NP-015-12...)" Russian.
- Model content of the protection plan of the population in case of an accident at the radiation facility. Ministry of Emergency Situations of Russia, 2006. Russian.
- Goncharov SF, Avetisov GM. Chernobyl always calls for maximum alert. *Medical newspaper*. № 65. 03.09.2003. Russian.
- Problems of forecasting of emergency situations: III Scientific-practical conference. 22-23 October 2003. Moscow: Editorial URSS, 2004. P. 306-313. Russian.
- Avetisov GM. Tasks of Disaster Medicine Services to Counteract the Risk of Accidents at Operating Nuclear Power Plants in Russia. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2005;20(3):45. Russian.
- Planning of health care of the population at a radiological accident at a nuclear power plant. Methodical recommendations. 2nd ed. Moscow: ARCDM «Zaschita» of Roszdrav. 2005. Russian.
- Goncharov SF, Avetisov GM. Provision of radiation safety of health facilities and population in case of the radiation accident at the radiation-hazardous facility (nuclear power plant). *Medicine Catastrophes*. 2008;63(3): 6-10. Russian.
- Recommendations on the formation and maintenance of the stock of specific pharmacotherapy in the reserve of material resources for the elimination of the health consequences of emergency situations of radiation and chemical character, taking into account territory features of subjects of the Russian Federation. Approved on 22.03.2013. Russian.
- Guidelines for iodine prevention in the event of a radiation accident. Methodical recommendations. Moscow: Federal Medical Biological Agency. 2010. 44 p. Russian.
- Resolution of the Ministry of Emergency Situations of the Republic of Belarus, Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus from 14.01.2009 No. 3/6 "On approval of the instruction on organization of iodine prophylaxis in case of threat or occurrence of radiological accident at nuclear facilities". Russian.
- Order of the State inspection of the nuclear adjusting of Ukraine 08.11.2011 No. 154. It is registered in Ministry of Justice of Ukraine on November, 25 in 2011 after No. a 1353/20091 "Order of realization of urgent measures of iodine prophylaxis among the population of Ukraine in case of origin of radiation accident". Ukraine.
- Goncharov SF, Avetisov GM. The main directions of improving the readiness of the All-Russian Service for Disaster Medicine to eliminate the health consequences of radiation accidents. *Medicine Catastrophes*. 2010;69(1):5-7. Russian.

For citation: Goncharov SF, Avetisov GM. Problems of Population Radiation Safety Support in Case of Radiation Accidents. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):74-82. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b17a3e6864907.56652758

М.И. Балонов, И.А. Звонова**РЕЦЕНЗИЯ НА УЧЕБНИК «РАДИАЦИОННАЯ ГИГИЕНА» (ИЗДАНИЕ 5-Е ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ). АВТОРЫ: Л.А. ИЛЬИН, И.П. КОРЕНКОВ, Б.Я. НАРКЕВИЧ**

НИИ радиационной гигиены Роспотребнадзора им. проф. П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург. E-mail: m.balonov@mail.ru
М.И. Балонов – г.н.с., д.б.н., профессор, консультант НКДАР ООН; И.А. Звонова – г.н.с., д.т.н., эксперт НКДАР ООН

Поступила: 28.04.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

В 2017 г. вышло в свет 5-е издание, переработанное и дополненное, учебника «Радиационная гигиена», подготовленное уважаемыми авторами – академиком РАН Л.А. Ильиным и профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, каждый из которых внес значительный вклад в развитие этой дисциплины в международном и отечественном масштабе. Именно бесценный полувековой опыт авторов в обеспечении радиационной безопасности населения России делает это новое издание крупномасштабным событием в учебной сфере отечественного здравоохранения.

В новом издании авторы поставили себе задачу сделать учебник доступным для понимания широкому кругу врачей и специалистов других специальностей, которые работают с ионизирующим излучением, и, конечно же, студентам медицинских вузов.

Учебник состоит из 18 глав, разделенных на три части: I. Теоретические основы радиационной гигиены; II. Гигиена труда при работе с источниками ионизирующего излучения, и III. Основы радиационной защиты населения.

В первой части кратко и весьма последовательно описана история развития международной и отечественной радиационной гигиены, что, безусловно, полезно студентам, изучающим эту многостороннюю дисциплину. Затем изложены неизбежные элементы радиационной физики, основы биологического действия радиации и ее основные медицинские эффекты, естественно разделенные на детерминированные и стохастические. Эта теоретическая часть завершается главой 5 с изложением гигиенических основ регламентации облучения человека, основанной на концепции приемлемого риска. Здесь же представлены современные принципы радиационной защиты: обоснования, оптимизации и нормирования в плановой ситуации облучения.

Вторая часть учебника начинается описанием основных организационных, технических и гигиенических средств защиты персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения (ИИИ). Следующие три главы последовательно посвящены гигиене труда при использовании ИИИ в медицине, в различных отраслях народного хозяйства и отдельно на предприятиях ядерно-топливного цикла, начиная с добычи и переработки урана и завершая работой радиохимического производства. Заключительная глава 9 описывает гигиенические аспекты вывода из эксплуатации радиационно-опасных объектов.

В этой части учебника по-новому освещены вопросы обеспечения радиационной безопасности персона-

ла, работающего в медицине (глава 7). Рассмотрены новые технологии, которые используются в лучевой диагностике и терапии, в ядерной медицине, и соответственно технологиям изложены требования к проектированию и организации работ в рентгенологических и радиологических подразделениях медицинских организаций. Глава 7, а также новая глава 16 «Обеспечение радиационной безопасности пациентов при медицинском применении ИИИ» могут служить руководством по обеспечению радиационной безопасности для врачей и медицинского персонала, осуществляющих лучевую диагностику и лечение пациентов.

Третья, наибольшая по объему, часть учебника посвящена гигиеническим аспектам радиационной защиты населения. Она состоит из 9 глав и, естественно, начинается главой о фоновом облучении человека. В последующих главах авторы рассматривают вопросы защиты человека от облучения антропогенными радионуклидами, попавшими в окружающую среду как вследствие выбросов и сбросов промышленных предприятий, так и радиационных аварий.

Так, глава 13, содержащая описания различных радиационных аварий и организации работ по их расследованию и снижению последствий, чрезвычайно полезна для всех специалистов, работающих с ИИИ. В условиях радиационной аварии они должны понимать, как действовать самим и какие советы дать окружающим людям для ограничения радиационного воздействия на организм человека. Эти разделы помогают профессиональному восприятию аварийной ситуации, дают критерии, по которым можно обосновывать защитные мероприятия. Отдельная глава 15 посвящена актуальному в XXI веке вопросу безопасного обращения с радиоактивными отходами.

В этой же третьей части книги последовательно и детально на современном уровне рассмотрены вопросы обеспечения радиационной безопасности пациента, проходящего рентгенологические или радионуклидные исследования. Единственное замечание по главе 16 состоит в том, что ее предмет не относится к защите населения, и главу эту лучше вынести в отдельную часть книги, посвященную защите от медицинского облучения. Однако, этот вопрос стоит сначала решить при переработке НРБ-99/2009, где имеется та же структурная неточность.

Предмет важной главы 18 – санитарно-эпидемиологический надзор и радиационный контроль за выполнением требований безопасности – намного шире, чем защита населения, и тоже может быть вынесен в отдельную часть книги, посвященную практике ра-

диационной гигиены, и соответственно расширен. Важный вопрос, который заслуживает количественного рассмотрения здесь, – это базовые способы оценки эффективной дозы у работающих и у населения по данным радиационного контроля как важный этап проверки безопасности.

По сравнению с предыдущим изданием учебника многие разделы расширены, дополнены современными материалами, добавлены новые главы, касающиеся вывода из эксплуатации радиационно-опасных объектов и организации мероприятий по ликвидации последствий аварии на объекте ядерного топливного цикла. Учебник написан телеграфным стилем – кратко описывается суть рассматриваемых вопросов, что дает возможность читателям ознакомиться с современным взглядом на проблему защиты от радиации практически во всех сферах использования ИИИ. Для более глубокого освоения материала заинтересовавшимися студентами были бы полезны списки рекомендованной научной и методической литературы после каждой части книги.

В общем, новое издание учебника несомненно является весьма полезным и достаточно полным пособием для образования студентов и самообразования всех заинтересованных лиц. Благодаря уникальному опыту, авторам удалось решить трудную задачу сочетания многосторонности радиационной гигиены как дисциплины и приемлемого для изучения объема однотомного учебника. Его выход в свет и широкое распространение в России и соседних русскоговорящих странах можно только приветствовать.

Новый учебник полностью соответствует набору действующих отечественных нормативно-методических документов и руководств в области радиационной гигиены. Однако, сравнение его содержания с современной международной системой радиационной защиты, представленной в Рекомендациях МКРЗ и

Стандартах безопасности МАГАТЭ XXI века, обнаруживает некоторые отличия. Уже более 10 лет все новые международные и многие региональные (например, ЕС) и национальные регулирующие документы строятся на основе трех ситуаций облучения человека (плановой, аварийной и существующей) и трех категорий облучения (персонала, населения и пациентов). Это позволило создать внутренне непротиворечивую систему радиационной защиты, которая широко принята в международном сообществе. Россия как государство – член МАГАТЭ, также должна будет вскоре в приемлемой для отечественных традиций форме ввести эти принципиальные подходы в своё гигиеническое регулирование, поэтому представление их в учебнике было бы весьма полезно для специалистов.

МАГАТЭ глубоко проанализировало опыт реагирования разных стран, в т.ч. России, на радиационные аварии и подготовило ряд документов, развивающих систему подготовки и реагирования на возможные аварии. Этот международный опыт все еще недостаточно отражен в отечественных нормативно-методических документах и, соответственно, в рассматриваемом учебнике.

Можно надеяться, что указанные вопросы радиационной гигиены будут введены в отечественное регулирование в ходе предстоящей переработки базовых документов (НРБ-99/2009, ОСПОРБ-99/2010 и др.). Тогда в будущем 6-м издании рецензируемого учебника «Радиационная гигиена» его авторы смогут гармонизировать российское и международное видение ряда важных аспектов этой дисциплины.

Для цитирования: Балонов М.И., Звонова И.А. Рецензия на учебник «Радиационная гигиена» (Издание 5-е дополненное и переработанное). Авторы: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 3. С. 83–84.

DOI: 10.12737/article_5b17a4c41cd573.81874914

Review of the Textbook «Radiation hygiene» (5th edition, revised and supplemented).

Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich

M.I. Balonov, I.A. Zvonova

P.V. Ramzaev Scientific Research Institute of Radiation Hygiene. E-mail: m.balonov@mail.ru

M.I. Balonov – Chief Researcher, Dr. Sc. Biol., Prof., Consultant of UNSCEAR

I.A. Zvonova – Chief Researcher, Dr. Sc. Tech., expert of UNSCEAR

For citation: Balonov MI, Zvonova IA. Review of the Textbook «Radiation hygiene» (5th edition, revised and supplemented). Authors: L.A. Ilyin, I.P. Korenkov, B.Ya. Narkevich. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):83–84. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b17a4c41cd573.81874914

К 95-ЛЕТИЮ Н.А. КОРНЕЕВА

5 мая 2018 года исполнилось 95 лет со дня рождения и 70 лет трудовой деятельности академика РАН, доктора биологических наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, Лауреата Государственной премии СССР Николая Андреевича Корнеева.

Николай Андреевич родился 5 мая 1923 г. в селе Трескино Пензенской губернии. В 1948 г. окончил Московскую сельскохозяйственную академию имени К.А. Тимирязева. Специальность: учёный-агроном. Далее – заведующий группой селекции кормовых культур, заместитель директора Владимирской сельско-хозяйственной опытной станции, начальник опытной, научно-исследовательской станции ПО «Маяк», заместитель сектора по науке Всесоюзного НИИ кормов им. В.Р. Вильямса, директор Всесоюзного НИИ сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии (1973–1989). Он возглавлял институт более 15 лет. В период становления ВНИИСХРАЭ авторитет Н.А. Корнеева как ученого и организатора сыграл важную роль в подборе и подготовке научных кадров. Под его руководством институт превратился в центр сельскохозяйственной радиологии. Он руководил обширными комплексными исследованиями по оценке закономерностей миграции искусственных радионуклидов в системе почва – растение – животные, направленными на изучение возможности уменьшения поступления радионуклидов в рацион человека. Главный научный сотрудник научно-организационного отдела института с 1989 г. по настоящее время.

Н.А. Корнеев – крупный ученый в области сельскохозяйственной радиологии и кормопроизводства. Первый директор ВНИИСХРАЭ, ученик В.М. Ключковского, Н.А. Корнеев внес большой вклад в развитие аграрной науки, работая в Казахстане и участвуя в реализации программ по освоению целинных и залежных земель, на Владимирской областной сельскохозяйственной опытной станции, заместителем

директора Всесоюзного научно-исследовательского института кормов имени В.Р. Вильямса, начальником Опытной научно-исследовательской станции (ОНИС) ПО «Маяк», где в 1957 г. произошла авария, которая привела к образованию Восточно-Уральского радиоактивного следа. Под руководством Н.А. Корнеева на радиоактивно загрязненной территории следа проводились широкомасштабные радиоэкологические исследования, направленные на смягчение последствий этой аварии в сфере сельскохозяйственного производства.

Плодотворная 70-летняя научная и научно-организационная деятельность Николая Андреевича Корнеева была отмечена высокими наградами страны: он удостоен звания лауреата Государственной премии СССР, награжден орденами «Знак Почета», «Трудового Красного Знамени», «Дружбы народов», «Отечественной войны I степени», ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», звание «Почетный гражданин города Обнинска».

В 2002 г. решением Президиума Россельхозакадемии Н.А. Корнееву первому присуждена Золотая медаль им. В.М. Ключковского – достойному ученику и преемнику его учителя. С 2009 г. Н.А. Корнеев оказал ключевое влияние на принятие государственного решения о создании музея первой в мире Обнинской АЭС.

Н.А. Корнеев – ветеран Великой отечественной войны, участник обороны Севастополя.

Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Радиационная коллегия и редакционный Совет журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» желают юбиляру долгих лет жизни и здоровья.

К 75-ЛЕТИЮ В.Е. ЗАЙЧИКА



22 мая 2018 г. исполнилось 75 лет со дня рождения ведущего научного сотрудника отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – Филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России профессора, доктора биологических, кандидата технических наук Владимира Ефимовича Зайчика.

В.Е. Зайчик родился в семье врача. Детство и юность прошли в тяжёлые военные и послевоенные годы. После окончания с золотой медалью средней школы в г. Рязани в 1960 г., В.Е. Зайчик поступил в Московский инженерно-физический институт (МИФИ, Москва) на факультет теоретической и экспериментальной физики. Свою дипломную работу выполнял в Институте биофизики МЗ СССР под руководством профессора Н.Г. Гусева – соратника И.В. Курчатова, одного из основателей отечественной физики взаимодействия излучения с веществом, автора первых книг и справочников на русском языке по дозиметрии и защите от ионизирующего излучения. Тема дипломной работы касалась проблем радиационной гигиены, и конкретно, теоретической и экспериментальной оценки влияния проникновения радионуклидов в толщу кожи на формирование поглощенных доз на уровне ее базального слоя. Для решения этого актуального исследования в Институте биофизики МЗ СССР была создана временная группа из 4 сотрудников, которую возглавил дипломник В.Е. Зайчик, принятый по совместительству в штат института в начале в должности старшего техника, а затем и инженера. Выполненная дипломная работа по своей сути являлась пионерским экспериментальным исследованием градиента распределения радионуклида в тоще кожи, при его попадании на поверхность кожи. Разработанные методики эксперимента и расчётов доз легли в основу дальнейших исследований в этой области. По результатам дипломной работы были опубликовано 3 статьи в ведущих профильных научных журналах СССР. Собственно с момента выполнения дипломной работы в Институте

биофизики МЗ СССР и началась трудовая и научная деятельность В.Е. Зайчика.

В ходе выполнения дипломной работы В.Е. Зайчик серьезно заинтересовался возможностями изучения содержания и распределения химических элементов в организмах на уровне их органов, тканей, жидкостей, клеток и субклеточных структур с помощью ядерно-физических методов. После окончания МИФИ в 1966 г. был направлен в НИИМР АМН СССР (г. Обнинск, Калужской области) где продолжил исследования в этом направлении сразу же в качестве младшего научного сотрудника. В 1972 г. защитил кандидатскую диссертацию на соискание учёной степени кандидата технических наук в Институте биофизики МЗ СССР. В 1973 г. по его инициативе была создана группа рентген-флуоресцентного и нейтронно-активационного анализа, которая была включена в штатное расписание НИИМР АМН СССР и просуществовала около 30 лет. В 2011 г. В.Е. Зайчик защитил докторскую диссертацию на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности «Радиобиология» и в 2013 г. получил звание профессора.

Ещё в конце 1960-х гг. В.Е. Зайчиком была сформулирована гипотеза о наличии тканевого (соматического) гомеостаза уровней содержания химических элементов в организмах растительного и животного происхождения, включая человека. Проверке этой гипотезы, из которой вытекали очень важные практические приложения, и была посвящена научная деятельность В.Е. Зайчика. К настоящему времени наличие тканевого (соматического) гомеостаза уровней содержания химических элементов в организмах хорошо установленный научный факт, лёгший в основу многих научных направлений, например, изучению интимных механизмов внутриклеточного метаболизма химических элементов. Наличие тканевого (соматического) гомеостаза уровней содержания химических элементов в теле человека является фундаментом нового научного направления «Медицинская элементология». Для дока-

зательства этого природного феномена и развития связанных с ним медицинских приложений потребовалось создание новых аналитических технологий и оборудования. В.Е. Зайчик является одним из пионеров в области использования нейтронно-активационного, гамма-активационного и рентген-флуоресцентного анализа в медицине. Поскольку для реализации этих методов требуется облучение исследуемого объекта ионизирующей радиацией, этот раздел «Медицинской элементологии» относится также и к «Медицинской радиологии».

Разработанные В.Е. Зайчиком методы, включая микро-методы, позволили использовать для анализа материал, который может быть получен в клинической практике. С помощью разработанного комплекса *in vitro* ядерно-физических методов было исследовано содержание широкого спектра химических элементов в костях, щитовидной железе, предстательной железе, молочной железе, легких, желудка и других органов и тканей в норме и при некоторых патологических состояниях, в основном, онкологических заболеваниях. Впервые в мире Зайчиком В.Е. было показано, что уровни химических элементов в тканях и жидкостях организма являются высокоинформативными опухолевыми маркерами.

В.Е. Зайчик является пионером и единственным исследователем в России, который разрабатывает способы *in vivo* определения содержания химических элементов в тканях и органах человека и животных. Так, впервые в мире им были разработаны методы и оборудование для количественного *in vivo* нейтронно-активационного определения содержания кальция в стопе, кисти и позвоночнике человека, *in vivo* нейтронно-активационного определения уровней кальция, натрия и хлора в опухолях трубчатых костей, а также *in vivo* рентген-флуоресцентного определения уровней кальция, железа, цинка, свинца и стронция во фронтальных зубах.

Разработанные методы *in vitro* и *in vivo* определения содержания химических элементов и диагностики онкологических заболеваний были защищены 18 авторскими свидетельствами и 1 патентом, а полученные результаты нашли отражение в 570 публикациях, из которых более 300 опубликовано в международных изданиях.

Разработки В.Е. Зайчик были использованы не только в исследованиях, проводимых в НИИМР. Созданные им методики и оборудование использовались в Институте медико-биологических проблем, Центральном институте травматологии и ортопедии МЗ СССР, Центральном научно-исследовательском институте стоматологии МЗ СССР. В настоящее время

некоторые методы, разработанные В.Е. Зайчиком, используются или проходят испытания в Израиле, Великобритании и США.

Профессор В.Е. Зайчик – большой энтузиаст в области применения ядерно-аналитических методов в медицине и использования уровней химических элементов для оценки состояния организма. Он широко пропагандирует эти научные направления, как в России, так и за рубежом. Принимал участие с устными докладами в 142 конференциях национального и международного уровня. Как приглашенный лектор, выступал с лекциями в университетах и научных центрах Великобритании, Германии, Канады, США, Австрии, Дании, Нидерландов, Израиля, Китая, Индии, Бразилии, Аргентины, Италии и Греции. Он работал приглашенным исследователем в Генеральном госпитале Торонто (Канада), университете МакМастер (Канада) и университете г. Янина (Греция).

Авторитет профессора В.Е. Зайчика как ученого и эксперта признан среди отечественных и зарубежных специалистов. В.Е. Зайчик с 1974 г. являлся членом Научного совета РАН по применению методов ядерной физики в прикладных областях, а с 1998 г. – членом президиума этого совета. С 1975 г. и по настоящее время он является членом научного совета по аналитической химии РАН. В 1996 г. В.Е. Зайчик был избран действительным членом (Fellow) Британского королевского общества химиков (The Royal Society of Chemistry) и ему было присвоено звание «Почетный химик» (Chartered Chemist). Он является членом нескольких других международных научных обществ, членом редколлегий и внештатным рецензентом многих международных научных журналов. С 1991 г. он член постоянно действующего Оргкомитета международных конференций по использованию ядерно-физических методов в науках о живой природе (Nuclear Analytical Methods in the Life Sciences). Результаты исследований профессора В.Е. Зайчика активно цитируются в научной печати. Согласно подсчетам Google Scholar его индекс Хирша с начала 2018 г. перевалил за 30, при общем количестве цитирований его работ более 2800.

Друзья и коллеги Владимира Ефимовича поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья, бодрости духа, новых научных достижений и долгих лет плодотворной творческой жизни. К этим поздравлениям присоединяется и Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» – журнала, в котором В.Е. Зайчик начал публиковать свои статьи ровно полвека тому назад.

ПАМЯТИ Р.М. АЛЕКСАХИНА



Алексахин Рудольф Михайлович (15.12.1936–02.05.2018) – доктор биологических наук (1974), профессор (1985), академик РАСХН (1992) и РАН (2013), участник ликвидации последствий аварии на Южном Урале (1957) и на Чернобыльской АЭС (1986), лауреат Государственной премии СССР (1974), лауреат Государственной премии РФ (2002), заслуженный деятель науки России (1997). Награжден орденом «Дружбы народов» (1987), орденом Почета (2007).

Родился 15.12.1936 в Калининграде (ныне Королев) Московской области. В 1959 г. закончил Биолого-почвенный факультет МГУ. Работал на кафедре биофизики этого факультета (1959–1961), в лаборатории лесоведения АН СССР (1961–1966), в Научно-техническом совете Министерства среднего машиностроения СССР (1966–1975). С 1975 г. трудился во Всероссийском НИИ радиологии и агроэкологии, пройдя путь от старшего научного сотрудника до директора, а с 2015 г. являлся научным руководителем института.

Вся научная деятельность Р.М. Алексахина связана с радиоэкологией, он – фактически ровесник этой научной дисциплины. В 1959 г. начал работу на Опытной станции ПО «Маяк» на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа, где выполнил цикл уникальных исследований по миграции радионуклидов в лесных биогеоценозах и действия ионизирующих излучений на лесные экосистемы.

Более чем 30-летний период работы Р.М. Алексахина связан с ликвидацией последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Он – автор многочисленных рекомендаций по ведению сельскохозяйственного производства в условиях радиоактивного загрязнения.

Авария на японской АЭС «Фукусима Дайичи» в 2011 г. стала третьей, в ликвидации последствий которой Р.М. Алексахин принял участие, выезжая в радиологические центры Японии и в загрязненные районы для консультаций и помощи японским специалистам.

В последние годы Р.М. Алексахин активно работал над обоснованием концепции экологической безопасности перспективных технологий замыкания ядерного топливного цикла, являясь главным экологом проекта «Прорыв» ГК «Росатом».

Р.М. Алексахин – лауреат премии имени В.Н. Сукачева и Золотой медали имени В.М. Ключковского, лауреат медалей и премий имени Н.В. Тимофеева-Ресовского, В.Р. Вильямса, Н.И. Вавилова, П.В. Рамзаева, лауреат ведомственного ордена ГК «Росатом» «Е.П. Славский», награжден медалью им. В.И. Вернадского Международного союза радиоэкологов.

Р.М. Алексахин – автор более 900 научных публикаций, в том числе 22 монографий. Он являлся членом редколлегий 11 научных журналов, членом Президиума НТС и Общественного совета ГК «Росатом», заместителем председателя РНКРЗ, членом бюро Научного совета РАН по радиобиологии. Р.М. Алексахин – академик Национальной академии аграрных наук Украины. Работал в ведущих международных организациях (МАГАТЭ, МКРЗ, НКДАР ООН). С 2001 – являлся членом Исполкома и вице-президентом Международного союза радиоэкологии, членом Британского общества радиологов.

Среди его учеников 27 кандидатов и 19 докторов наук.

Друзья и коллеги сохраняют память о выдающемся ученом, блестящем организаторе научных исследований, пользовавшемся заслуженным авторитетом и уважением коллег и друзей, Рудольфе Михайловиче Алексахине.

*Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии ФАНО
Редакционная коллегия и редакционный совет
журнала «Медицинская радиология и радиационная
безопасность»*