

МЕДИЦИНСКАЯ
РАДИОЛОГИЯ
и
РАДИАЦИОННАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 – 2023

MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY

2023

68

3

СВОДНЫЕ ОТРЯДЫ ФМБА РОССИИ ПОДВЕЛИ ИТОГИ ОЧЕРЕДНОГО ЭТАПА МЕДОСМОТРОВ ЖИТЕЛЕЙ ЭНЕРГОДАРА И СОТРУДНИКОВ ЗАПОРОЖСКОЙ АЭС

Сводные мобильные медицинские отряды ФМБА России провели в Энергодаре профилактические осмотры и диспансеризацию работников Запорожской атомной станции и всех желающих жителей города – как взрослых, так и детей.

В общей сложности, с декабря 2022 года специалисты ФМБА России осмотрели более 11 тысяч жителей Энергодара. Только в апреле 2023 года – свыше 3 000 взрослых и детей. По итогам последнего месяца работы, на консультации в клиники Агентства будут направлены 45 человек, еще 118 – на госпитализацию. Стоит отметить, что в апреле большинство людей приходили на повторные приемы для коррекционной терапии и врачебного наблюдения.

Самые распространенные заболевания, которые были выявлены во время медосмотров с декабря 2022 года, это нарушение зрения и болезни глаз – свыше 150 пациентов старшего возраста получили направления на дальнейшее обследование в медицинские центры ФМБА России по профилю «офтальмология». Еще 125 направлений были выписаны хирургом, 33 – неврологом и 29 – терапевтом.

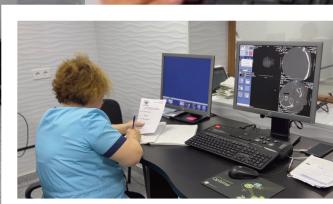
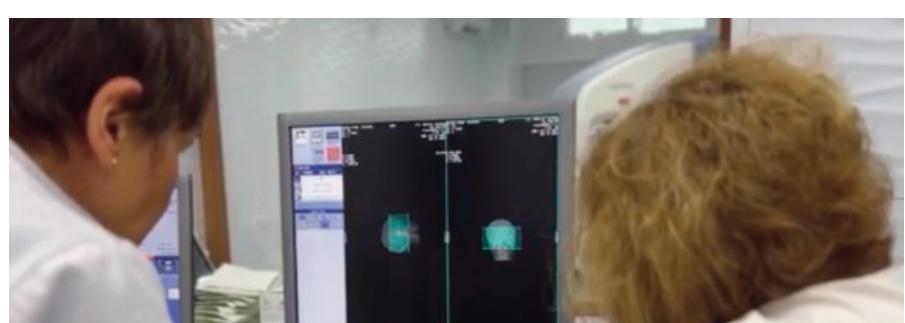
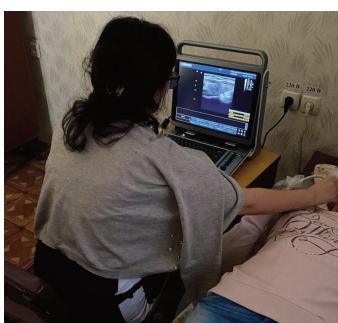
Напомним, что по поручению руководителя Федерального медико-биологического агентства Вероники Скворцовой в декабре 2022 года были сформированы сводные мобильные медицинские отряды, которые провели внеочередные медицинские осмотры работников критически важных должностей, влияющих на без-

опасную работу Запорожской АЭС, и диспансеризацию взрослого и детского населения города Энергодара Запорожской области.

В составе сводных отрядов – терапевты, анестезиологи, оториноларингологи, хирурги, офтальмологи, педиатры, детские хирурги, детские кардиологи, детские психиатры и другие специалисты.

Пациентам, у которых была выявлена патология, назначали дообследование на месте либо направляли в федеральные медицинские учреждения ФМБА России для проведения лечения и оказания высокотехнологичной медпомощи.

На следующем этапе работы специалистов ФМБА России в Энергодаре планируется проведение медицинских осмотров выпускников школ и будущих абитуриентов, учащихся средних образовательных заведений, детей дошкольных учреждений и детских садов. С целью определения готовности к новому учебному году и выявления заболеваний врачи ФМБА будут вести работу по формированию специализированных групп, в которые войдут врачи-педиатры, неврологи, логопеды, а также педагоги школьных учреждений и детских садов.



МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ и РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2023. Том 68. № 3

ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

Российская академия наук

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.

Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: Самойлов А.С. – д.м.н., проф., член-корр. РАН;

Заместитель главного редактора: Бушманов А.Ю. – д.м.н., проф.;

Научный редактор: Наркевич Б.Я. – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

Редакционная коллегия https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Бирюков А.П., д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Бойко А.В., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;

Вайнсон А.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;

Коренков И.П., д.б.н., к.т.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Котеров А.Н., д.б.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;

Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;

Романов В.В., ФМБА России, Москва;

Снєве М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;

Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;

Уингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;

Фаунтес Б.Н., PhD, Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;

Шандала Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

Шафирикян А.В., д.б.н., проф., ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;

Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Редакционный совет https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

Алексанин С.С. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Балонов М.И. – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;

Гонсалес А.Х. – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; Забелин М.В. – д.м.н., проф.;

Иванов В.К. – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Ильин Л.А. – д.м.н., проф., академик РАН;

Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан; Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения;

Пинак М. – член МАГАТЭ; Рожко А.В. – д.м.н., доцент, Белоруссия; Саенко В.А. – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS.

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.

Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jurnal-ru>

Правила рецензирования: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 10.03.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 10,5 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2023
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditinskaia Radiologija i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2023. Vol. 68. No 3

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.

Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

Deputy Editor-in-Chief: *Bushmanov A.Yu.* – Dr. Sci. Med., Prof.;

Deputy Editor-in-Chief for Science: *Narkevich B. Ya.* – Dr. Sci. Tech., PhD Phys-Math., Prof.

Editorial Board https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

Avetisov G.M., Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Biryukov A.P., Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Boiko A.V., Dr. Sci. Med., Prof., FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Vaynson A.A., Dr. Sci. Biol., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;

Korenkov I.P., Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Koterov A.N., Dr. Sci. Biol., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Markov M.S., Prof., Research International, Williamsville, NY, USA;

Nurlybaev K.N., PhD Tech, Scientific and Producing Company "Doza", Zelenograd, Russia;

Romanov V.V., Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

Sneve M.K., PhD, NRPA Department of Nuclear Safety, Emergency Preparedness and Environmental radioactivity, Oslo, Norway;

Tkachev S.I., Dr. Sci. Med., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;

Tiurin I.E., Dr. Sci. Med., Prof., FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), Moscow, Russia;

Worthington P.R., PhD, Prof., Office of Environment, Health, Safety and Security (AU), USA;

Shandala N.K., Dr. Sci. Med., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Shafirkin A.V., Dr. Sci. Biol., Prof., Institute of Biomedical Problems (IBMP), Moscow, Russia;

Shinkarev S.M., Dr. Sci. Tech., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

Editorial Council https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

Aleksanin S.S. – Dr. Sci. Med., Prof.; **Balonov M.I.** – Dr. Sci. Biol., Prof.; **Gonzalez A.J.** – Academician, UNSCEAR Representative Member of the IAEA, Argentina; **Zabelin M.V.** – Dr. Sci. Med., Prof.; **Ivanov V.K.** – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection, Corresponding Member of RAS; **Il'yin L.A.** – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; **Kazymbet P.K.** – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; **Oganesyan N.M.** – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; **Pinak M.** – Member of the IAEA; **Rozhko A.V.** – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; **Saenko V.A.** – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.

All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jurnal-ru>

Reviews of articles are presented on the NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 10.03.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 10,5 printed sheets. 1000 copies. Order 2023

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2023. ТОМ 68. № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Сравнительное исследование изменений количества фокусов γH2AX и 53BP1 в мезенхимальных стромальных клетках человека, инкубированных с 3H-тимидином или тритированной водой <i>Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Кабанов Д.И., Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Осипов А.Н.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	11	Гигиенические критерии оценки радиационной обстановки при изменении технологии на предприятии ядерного топливного цикла <i>Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскурякова Н.Л., Алферова Т.М.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	16	Особенности клинических проявлений первичной реакции при комбинированном радиационном поражении (радиационное воздействие и механическая травма головы) <i>Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Галстян И.А., Метляева Н.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	21	Избыточный относительный риск катарктогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджисев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П.</i>
	33	Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в когорте женщин, подвергшихся профессиональному облучению <i>Румянцева А.В., Азизова Т.В., Банникова М.В.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	39	Лучевая терапия при раке молочной железы $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией. Обзор литературы <i>Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Хмелевский Е.В.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	46	Инновационный подход к магнитно-резонансной томографии кисти <i>Лукин М.В., Бруй Е.А., Левчук А.Г., Боршевецкая А.А., Фокин В.А., Пуччин В.М., Щелокова А.В., Анохина Н.А., Галяутдинова Л.Э., Егорова В.С., Антилогоева К.С.</i>
	52	Выбор методов статистической обработки результатов радиометрического анализа КТ-изображений опухолей головы и шеи <i>Паттохов А.Ш., Ходжисбекова Ю.М., Ходжисбеков М.Х.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	57	Оценка эффективности радионуклидной терапии костных метастазов <i>Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., Крылов В.В., Гелиашвили Т.М., Пронин А.И.</i>
	66	Синдром SAPHO: сложности постановки диагноза на примере клинического случая. Рентгенорадиологическая визуализация <i>Прохоров С.Н., Крылов А.С., Кузин А.В., Рыжков А.Д., Кочергина Н.В., Пронин А.И., Блудов А.Б., Аникин С.Г.</i>
	71	Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов <i>Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Самойлов А.С.</i>
РЕЦЕНЗИИ	78	Рецензия на рекомендации Росгидромета Р 52.18.787-2013 «Методика оценки радиационных рисков на основе данных мониторинга радиационной обстановки» и Р 52.18.923-2022 «Порядок оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды по данным мониторинга радиационной обстановки» <i>Лаврентьева Г.В., Сынзыныс Б.И.</i>
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ	80	Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А.</i>

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2023. VOL 68. № 3
CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Comparative Study of Changes in the γH2AX and 53BP1 Foci Number in Human Mesenchymal Stromal Cells Incubated with 3H-thymidine or Tritiated Water <i>Vorobyeva N.Yu., Osipov A.A., Chigasova A.K., Pustovalova M.V., Kabanov D.I., Barchukov V., Kochetkov O.A., Osipov A.N.</i>
RADIATION SAFETY	11	Health Physics Criteria for Assessing the Radiation Situation with Changing Technology at a Nuclear Fuel Cycle Enterprise <i>Simakov A.V., Abramov Y.V., Proskuryakova N.L., Alferova T.M.</i>
RADIATION MEDICINE	16	Features of Clinical Manifestations of the Primary Reaction in Combined Radiation Injury (Radiation Exposure and Mechanical Head Injury) <i>Torubarov F.S., Zvereva Z.F., Galstyan I.A., Metlyanova N.A.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	21	Excess Relative Risk of Cataractogenic Lense Disorders in Nuclear Workers: Systematic Review and Meta-analysis <i>Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiev I.G., Wainson A.A., Kalinina M.V., Biryukov A.P.</i>
	33	Incidence Rates of Malignant Neoplasms of Female Genital Organs in the Cohort of Females Occupationally Exposed to Ionizing Radiation <i>Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Bannikova M.V.</i>
RADIATION THERAPY	39	Radiation Therapy for Breast Cancer $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ after Mastectomy or Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomy with Reconstruction. Literature Review <i>Rasskazova E., Zikiryakhodzhaev A., Khmelevsky E.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	46	An Innovative Approach to Magnetic Resonance Imaging of the Wrist <i>Lukin M.V., Brui E.A., Levchuk A.G., Borshevetskaya A.A., Fokin V.A., Puchnin V.M., Shchelokova A.V., Anokhina N.A., Galyautdinova L.E., Egorova V.S., Anpilogova K.S.</i>
	52	Choise of Statistical Processing Methods for the Results of Radcomic Analysis of CT Images of Head and Neck Tumors <i>Pattokhov A.Sh., Khodjibekova Yu.M., Khodjibekov M.Kh.</i>
NUCLEAR MEDICINE	57	The Efficacy of Radionuclide Therapy for Bone Metastasis <i>Krylov A.S., Narkevich B.Ya., Ryzhkov A.D., Krylov V.V., Geliashvili T.M., Pronin A.I.</i>
	66	SAPHO Syndrome: Difficulties of Diagnosis in the Clinical Case. Radiology Imaging <i>Prokhorov S.N., Krylov A.S., Kuzin A.V., Ryzhkov A.D., Kochergina N.V., Pronin A.I., Bludov A.B., Anikin S.G.</i>
	71	Development of Methodological Documents Regulating the Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs <i>Labushkina A.A., Klementyeva O.E., Kodina G.E., Samoilov A.S.</i>
REVIEW	78	Review of the Recommendations of Roshydromet R 52.18.787-2013 «Methodology for Assessing Radiation Risks Based on Radiation Monitoring Data» and R 52.18.923-2022 «Procedure for Assessing the Risk of Radioactive Contamination of the Environment According to Radiation Monitoring Data» <i>Lavrentieva G.V., Synzynys B.I.</i>
LETTERS TO THE EDITOR	80	Nuclear Workers – on the Question of Unification of Russian-Language Terminology (Brief Report) <i>Koterov A.N., Ushenkova L.N. Wainson A.A.</i>

Н.Ю. Воробьева^{1,2}, А.А. Осипов², А.К. Чигасова³, М.В. Пустовалова^{1,4},
Д.И. Кабанов¹, В.Г. Барчуков¹, О.А. Кочетков¹, А.Н. Осипов^{1,2}

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОЛИЧЕСТВА ФОКУСОВ γ H2AX И 53BP1 В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА, ИНКУБИРОВАННЫХ С 3 Н-ТИМИДИНОМ ИЛИ ТРИТИРОВАННОЙ ВОДОЙ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

⁴ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

Контактное лицо: Наталья Юрьевна Воробьева, e-mail: nuv.rad@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительное исследование изменений количества фокусов белков-маркеров (ДР) ДНК (γ H2AX и 53BP1) в мезенхимальных стромальных клетках (МСК) человека, инкубированных с 3 Н-тимидином или тритированной водой (HTO) в течение 24, 48 и 72 ч.

Материал и методы: В работе использовали первичную культуру МСК человека 5–6 пассажа, полученную из коллекции ООО «БиоЛоТ» (Россия). К питательной среде добавляли стерильный раствор 3 Н-тимидина или HTO с удельной активностью от 100 до 400 МБк/л и инкубировали в стандартных условиях CO_2 -инкубатора в течение 24, 48 и 72 ч. Для количественной оценки фокусов γ H2AX и доли пролиферирующих клеток использовали иммуноцитохимическое окрашивание с использованием антител к γ H2AX, 53BP1 и Ki67 (белок-маркер клеточной пролиферации), соответственно. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты: Инкубация МСК с 3 Н-тимидином с удельной радиоактивностью 100–400 МБк/л в первые 24 ч приводит к дозозависимому увеличению фокусов γ H2AX и 53BP1. При дальнейшем увеличении времени инкубации до 48 ч и 72 ч наблюдается эффект насыщения – количество фокусов выходит на плато. Статистически достоверное увеличение фокусов γ H2AX и 53BP1 в МСК, инкубированных с HTO, наблюдалось только в активно пролиферирующих клетках в первые 24 ч инкубации в среде с удельной активностью 300 и 400 МБк/л, после чего со снижением пролиферативной активности снижалось до контрольных значений. Расчеты, сделанные на основе полученных в ходе работы результатов количественного анализа фокусов γ H2AX и 53BP1 после инкубации 24 ч МСК с соединениями трития, что при воздействии 3 Н-тимидина индуцируется ~ в 6 раз больше двунитевых разрывов ДНК, чем при воздействии HTO.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, γ H2AX, 53BP1, двунитевые разрывы ДНК, пролиферация клеток, тритий, инкубация

Для цитирования: Воробьева Н.Ю., Осипов А.А., Чигасова А.К., Пустовалова М.В., Кабанов Д.И., Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Осипов А.Н. Сравнительное исследование изменений количества фокусов γ H2AX и 53BP1 в мезенхимальных стромальных клетках человека, инкубированных с 3 Н-тимидином или тритированной водой // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-5-10

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-5-10

N.Yu. Vorobyeva^{1,2}, A.A. Osipov², A.K. Chigasova³, M.V. Pustovalova^{1,4},
D.I. Kabanov¹, V.G. Barchukov¹, O.A. Kochetkov¹, A.N. Osipov^{1,2}

Comparative Study of Changes in the γ H2AX and 53BP1 Foci Number in Human Mesenchymal Stromal Cells Incubated with 3 H-thymidine or Tritiated Water

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

³ Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow region, Russia

Contact person: N.Yu. Vorobyeva, e-mail: nuv.rad@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Comparative study of changes in the number of foci of DNA (DSB) marker proteins (γ H2AX and 53BP1) in human mesenchymal stromal cells (MSCs) incubated with 3 Н-thymidine or HTO for 24, 48, and 72 h.

Material and methods: We used the primary culture of human MSCs of passage 5–6, obtained from the collection of LLC “BioloT” (Russia). A sterile solution of 3 Н-thymidine or HTO with a specific activity of 100 to 400 MBq/l was added to the nutrient medium and incubated under standard conditions of a CO_2 incubator for 24, 48, and 72 hours. To quantify γ H2AX foci and the proportion of proliferating cells using antibodies to γ H2AX, 53BP1 and Ki67 (a marker protein for cell proliferation), were used, respectively. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the statistical software package Statistica 8.0 (StatSoft). To assess the significance of differences between samples, Student's t-test was used.

Results: Incubation of MSCs with ^3H -thymidine with a specific radioactivity of 100-400 MBq/l in the first 24 hours leads to a dose-dependent increase in the number of γH2AX and 53BP1 foci. With a further increase in the incubation time to 48 h and 72 h, a saturation effect is observed – the number of foci reaches a plateau. A statistically significant increase in the number of γH2AX and 53BP1 foci in MSCs incubated with HTO was observed only in actively proliferating cells during the first 24 h of incubation in a medium with specific radioactivity of 300 and 400 MBq/l, after which, with a decrease in proliferative activity, it decreased to control values. Calculations made on the basis of the results of a quantitative analysis of γH2AX and 53BP1 foci after 24 h of incubation of MSCs with tritium compounds obtained in the course of the work show, that under the influence of ^3H -thymidine ~ 6 times more DNA double-strand breaks are induced than under the influence of HTO.

Keywords: mesenchymal stromal cells, γH2AX , 53BP1, DNA double-strand breaks, cell proliferation, tritium, incubation

For citation: Vorobyeva NYu, Osipov AA, Chigasova AK, Pustovalova MV, Kabanov DI, Barchukov V., Kochetkov OA, Osipov AN. Comparative Study of Changes in the γH2AX and 53BP1 Foci Number in Human Mesenchymal Stromal Cells Incubated with ^3H -thymidine or Tritiated Water. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-5-10

Введение

Тритий (^3H), радиоактивный изотоп водорода, поступает в окружающую среду в результате природных (взаимодействие космических лучей с атомами в атмосфере) и техногенных (побочные продукты ядерной промышленности) процессов [1]. В замедлителях и теплоносителях тяжеловодных реакторов атомных электростанций тритий, в основном, существует в виде тритированной воды (HTO). Физико-химические свойства HTO в основном такие же, как и у простой воды. Она может легко испаряться в воздухе с образованием паров HTO, которые могут всасываться в организм при вдыхании, поглощении через кожу и проглатывании. Затем тритий равномерно распределяется по организму человека через систему кровообращения в течение приблизительно 2–3 ч, что означает, что все органы в организме подвергаются равномерному воздействию. Во время этого процесса 97 % HTO быстро попадает в кровоток [2]. Часть атомов трития HTO может обмениваться с атомами водорода и включаться в различные органические молекулы (азотистые основания, аминокислоты, липиды, сахара и т.д.) [3]. В отличие от HTO, органические соединения трития (OCT) гетерогенно распределяются в клетках и тканях, что приводит к высоким микролокальным дозам [4]. Возникающие при распаде трития низкоэнергетические β -частицы (средняя энергия 5,7 кэВ) обладают небольшим пробегом в воде и биологических тканях и вызывают наибольшие повреждения биологических макромолекул, в том числе ДНК, в случае включения трития в структуру этих молекул [5, 6].

Среди широкого спектра радиационно-индуцированных повреждений ДНК двунитевые разрывы (ДР) являются наиболее критическими для дальнейшей судьбы облученной клетки. В ответ на образование ДР в клетках активируется ответ на повреждение ДНК, который включает в себя репарацию ДНК, арест клеточного цикла, программированную гибель клеток и потерю способности клетки к делению [7]. В результате некорректной репарации ДНК возникают микроструктурные aberrации хромосом и различные цитогенетические нарушения (хромосомные перестройки стабильного и нестабильного типов, микроядра), тогда как невозможность репарации ведет к запуску механизмов клеточной гибели или клеточной сенесценции [8, 9]. В ответ на образование ДР в районах хроматина, flankирующих ДР, образуются сложные динамические микроструктуры, состоящие из белков, участвующих в ответе на повреждение ДНК, с различной копийностью (до нескольких тысяч копий), получившие в литературе название фокусы повреждения ДНК или фокусы белков репарации ДНК [10]. Наиболее часто при проведении радиобиологических исследований используется анализ фокусов белков-маркеров ДР ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX) и 53BP1 [11]. Оба белка играют важную роль в ответе клеток на образование ДР [12, 13].

Цель работы – сравнительное исследование изменений количества фокусов белков-маркеров ДР ДНК (γH2AX и 53BP1) в мезенхимальных стромальных клетках (МСК) человека, инкубированных с ^3H -тимидином или HTO в течение 24, 48 и 72 ч.

Материал и методы

Культура клеток и условия культивирования

В работе использовали первичную культуру МСК человека 5–6-го пассажа, полученную из коллекции ООО «БиоЛоТ» (Россия). Для экспериментов клетки культивировали в среде DMEM (1 г/л глюкозы) (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Thermo Fisher Scientific, США) в стандартных условиях CO_2 -инкубатора (37°C , 5 % CO_2) в течение 3 пассажей, со сменой среды один раз в три дня.

Инкубация клеток с соединениями трития

К питательной среде добавляли стерильный раствор ^3H -тимидина или HTO с удельной активностью от 100 до 400 МБк/л и инкубировали в стандартных условиях CO_2 -инкубатора в течение 24, 48 и 72 ч.

Иммуноцитохимический анализ

Клетки на покровных стеклах фиксировали пароформальдегидом (4 % в фосфатно-солевом буфере, pH 7,4) в течение 20 мин при комнатной температуре, после чего дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4). Пермеабилизировали 0,3 % Тритон-Х100 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 2 % бычьего сывороточного альбумина для блокирования неспецифического связывания. Слайды инкубировали с первичными антителами (кроличьи моноклональные антитела к белку γH2AX (клон EP854(2)Y, Merck-Millipore, США) и мышиные моноклональные антитела к белку 53BP1 (клон BP13, Merck-Millipore, США) в разведении 1/200 или мышиные моноклональные антитела к белку Ki67 (клон Ki-S5, Merck-Millipore, США) в разведении 1/400) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем слайды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4) и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч со вторичными антителами IgG ($\text{H}+\text{L}$), коньюгированными с флуорорхомами (антитела козы к белкам кролика, коньюгированные с rhodamine, (Merck-Millipore, США) в разведении 1/400 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Для окраски ДНК и предотвращения фотовыцветания использовали содержащую DAPI заключающую среду ProLong Gold (Life Technologies, США).

Визуализацию, документирование и обработку иммуноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse

Ni-U (Nikon, Япония), оснащенным видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (340–380 нм возбуждение и 435–485 нм эмиссия), B-2E/C (465–495 нм возбуждение и 515–555 нм эмиссия) и Y-2E/C (540–580 нм возбуждение и 600–660 нм эмиссия). Анализировали не менее 300 клеток на точку. Для подсчета количества фокусов γ H2AX и 53BP1 использовали программу DARFI (<http://github.com/varnivey/darfi>). Долю Ki67+ клеток подсчитывали вручную.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерия Стьюдента. Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$).

Результаты и обсуждение

Из данных, представленных на рис. 1, видно, что инкубация 24 ч МСК с 3 H-тимидином с удельной радиоактивностью 100–400 МБк/л приводит линейному увеличению количества фокусов γ H2AX. При этом даже при наиболее низкой радиоактивности (100 МБк/л) количество фокусов статистически значимо отличалось от контрольных значений. Обращает на себя внимание, что увеличение времени инкубации с 24 ч до 72 ч не приводило к дальнейшему росту количества фокусов γ H2AX (рис. 1). Это можно объяснить двумя процессами: 1) снижением пролиферативной активности клеток и соответственно включения 3 H-тимидина в структуру ДНК; 2) наступлением равновесия между образованием ДР и reparацией структуры ДНК.

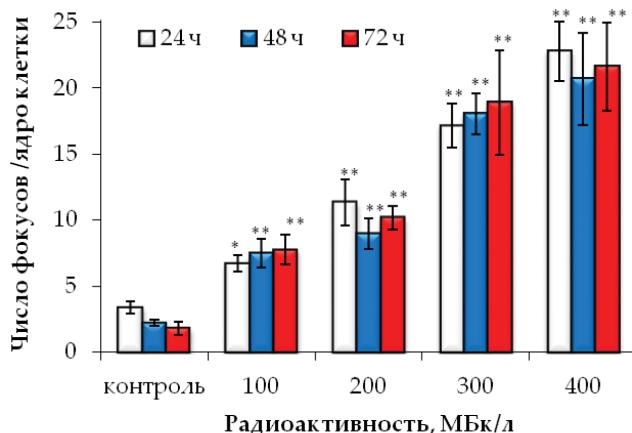


Рис. 1. Влияние 3 H-тимидина на количество фокусов γ H2AX в культивируемых МСК человека. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
* $p<0,05$, ** $p<0,01$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 1. Effect of 3 H-thymidine on the number of γ H2AX foci in cultured human MSCs. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

Совершено другие результаты были получены при инкубации МСК с НТО. Было продемонстрировано, что увеличение количества фокусов γ H2AX отмечалось только через 24 ч инкубации (рис. 2). При этом количественный выход фокусов на единицу удельной радиоактивности был существенно ниже, чем при воздействии 3 H-тимидина. Увеличение времени инкубации до 48 и

72 ч приводило к снижению количества фокусов γ H2AX до контрольных значений (рис. 2).

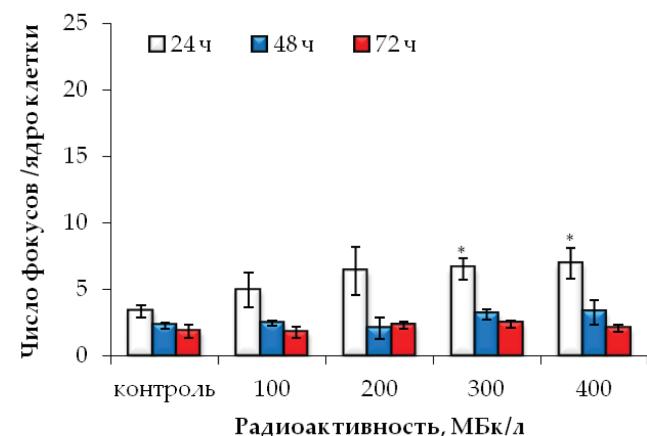


Рис. 2. Влияние НТО на количество фокусов γ H2AX в культивируемых МСК. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
* $p<0,05$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 2. Effect of HTO on the number of γ H2AX foci in cultured MSCs. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
* $p<0.05$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

Было интересно сравнить количественный выход фокусов γ H2AX при инкубации клеток с 3 H-тимидином и НТО. Однако наличие нелинейности при 48 и 72 ч инкубации (плато в случае 3 H-тимидина и снижение эффекта в случае НТО) делает возможным проведение такого сравнения только через 24 ч инкубации, когда при воздействии обоих соединений отмечалось линейное увеличение эффекта. В эту временную точку зависимость изменений количества фокусов γ H2AX от удельной радиоактивности 3 H-тимидина хорошо описывается линейным уравнением $y=2,4+49,30x$ ($R^2=0,99$), где y – количество фокусов γ H2AX в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в ГБк/л. Обращает на себя внимание очень высокий коэффициент детерминации – 0,99. Это говорит о выраженной зависимости количества фокусов γ H2AX от удельной радиоактивности активности 3 H-тимидина в эту временную точку. Для НТО аналогичная зависимость описывается линейным уравнением $y=3,9+8,70x$ ($R^2=0,88$), где y – количество фокусов γ H2AX в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в ГБк/л. Однако коэффициент детерминации в этом случае значительно ниже – 0,88 и применимость линейной модели находится под вопросом. Выход ДР при воздействии НТО довольно низок, а при количественной оценке малых эффектов существенно возрастает неопределенность такой оценки.

При описании дозовых зависимостей линейными уравнениями ($y=a+bx$) угловой коэффициент b отражает прирост эффекта на единицу дозы. Сравнение угловых коэффициентов b двух дозовых зависимостей, полученных для разных типов воздействий, показывает насколько одно из них эффективнее другого.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что в диапазоне удельной радиоактивности 100–400 МБк/мл количественный выход ДР ДНК в МСК при воздействии 3 H-тимидина в течение 24 ч \sim в 5,7 раза выше, чем при воздействии НТО. Сходное значение этого коэффициента ($\sim 6,5$) было получено нами ранее в исследовании образования ДР ДНК в МСК, культивируемых в течение 24 ч с 3 H-тимидином и НТО с

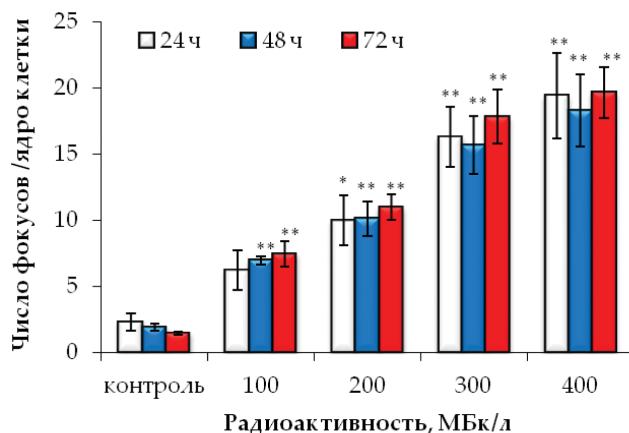


Рис. 3. Влияние ^3H -тимидина на количество фокусов 53BP1 в культивируемых МСК человека. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
 $*p<0,05$, $**p<0,01$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 3. Effect of ^3H -thymidine on the number of 53BP1 foci in cultured human MSCs. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
 $*p<0,05$, $**p<0,01$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

удельной активностью 50–800 МБк/л [14]. Однако нужно понимать всю условность такого сравнения. Оно применимо только для раннего периода инкубации клеток (24 ч). Кроме того, допущение о линейном характере изменения количества фокусов γH2AX в зависимости от удельной радиоактивности НТО требует проведения дополнительных исследований.

В качестве альтернативного маркера ДР ДНК был выбран $p53$ -связывающий белок 1 (53BP1). 53BP1 способствует соединению дистальных концов ДНК при репарации ДНК и является важным регулятором клеточного ответа на образование ДР [15]. В последние годы многие исследователи полагают, что фокусы 53BP1 являются более специфическим маркером ДР ДНК по сравнению с фокусами γH2AX [16, 17]. Поэтому представлялось весьма интересным сравнить результаты оценки фокусов γH2AX и 53BP1.

На рис. 4 представлены результаты исследований изменений среднего количества фокусов белка 53BP1 в ядрах МСК, инкубированных с ^3H -тимидином в течение 24, 48 и 72 ч. Видно, что в целом характер изменений количества фокусов 53BP1 и γH2AX сходен. Так же как и в случае γH2AX , наблюдается линейное увеличение количества фокусов 53BP1 при инкубации 24 ч, после отмечается падение.

Картина изменений количества 53BP1 в ядрах МСК, инкубированных с НТО, также сходна с картиной изменений количества фокусов γH2AX (рис. 5). Наблюдается увеличение количества фокусов в ранний период инкубации (24 ч), после чего следует их снижение до контрольных значений.

Анализ изменений количества фокусов 53BP1 на 24 ч инкубации показал, что в изученном диапазоне удельной радиоактивности зависимость изменений количества фокусов 53BP1 от удельной радиоактивности ^3H -тимидина хорошо описывается линейным уравнением $y=2,0+44,4x$ ($R^2=0,99$), где y – количество фокусов 53BP1 в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в ГБк/л. Качественный выход фокусов 53BP1 на единицу удельной радиоактивности в ГБк/л несколько ниже выхода количества фокусов γH2AX : 44,4 против 49,3, соответственно. Возможно, что это обусловлено иной

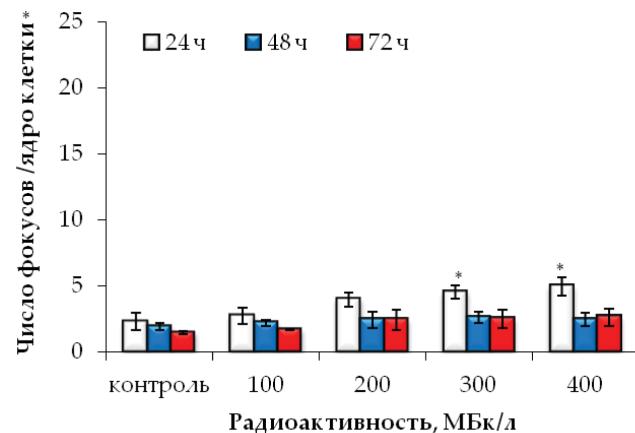


Рис. 4. Влияние НТО на количество фокусов 53BP1 в культивируемых МСК. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
 $*p<0,05$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 4. Effect of HTO on the number of 53BP1 foci in cultured MSCs. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
 $*p<0,05$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

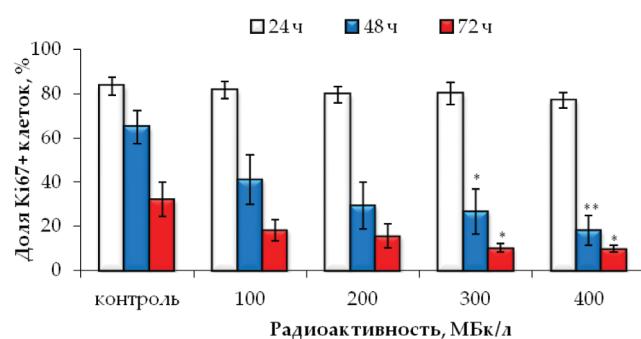


Рис. 5. Изменения доли пролиферирующих (Ki67+) мезенхимальных стволовых клеток при инкубации с ^3H -тимидином. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
 $*p<0,05$, $**p<0,01$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 5. Changes in the proportion of proliferating (Ki67+) mesenchymal stem cells upon incubation with ^3H -thymidine. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
 $*p<0,05$, $**p<0,01$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

специфичностью и/или разным временем полужизни этих структур.

Для НТО зависимость описывается линейным уравнением $y=2,3+7,1x$ ($R^2=0,96$), где y – количество фокусов 53BP1 в клеточном ядре, а x – удельная радиоактивность в ГБк/л. В этом случае количественный выход фокусов 53BP1 на единицу удельной радиоактивности в ГБк/л близок к количественному выходу фокусов γH2AX : 7,1 и 8,7 соответственно. И хотя коэффициент детерминации для уравнения, описывающего выход фокусов 53BP1 выше, чем в случае γH2AX , угол наклона кривой очень мал.

В целом результаты исследований свидетельствуют о том, что количественный анализ фокусов белков γH2AX и 53BP1 дает близкие значения. При воздействии ^3H -тимидина в течение 24 ч в МСК индуцируется \sim в 6 раз (5,7 и 6,3 при анализе γH2AX и 53BP1, соответственно) больше ДР ДНК по сравнению с воздействием НТО.

Интенсивность включения соединений трития в живые клетки существенно зависит от их пролиферативной

активности. В пролиферирующих клетках идет активный синтез биологических молекул (ДНК, РНК, белки) и резко увеличивается включение трития в органические соединения. Также в популяциях активно пролиферирующих клеток высока доля клеток в стадии синтеза ДНК (S-фаза), во время которой происходит встраивание меченых тритием нуклеотидов, в частности ^3H -тимидина, в структуру ДНК. Поэтому для корректной интерпретации результатов анализа фокусов белков репарации ДНК было важно оценить изменения доли пролиферирующих клеток во время их 72 ч инкубации с соединениями трития и без них (контроль). В качестве маркера клеточной пролиферации был выбран белок Ki67. Этот белок синтезируется только в делящихся клетках, с максимумом в G2/M фазах, и отсутствует в покоящихся клетках [18].

Результаты оценки доли пролиферирующих МСК в контрольных образцах показали, что с увеличением времени культивирования происходит существенное уменьшение доли пролиферирующих клеток с $83,4 \pm 4,0\%$ на 24 ч до $32,3 \pm 7,6\%$ на 72 ч (рис. 5). При этом реальное время культивирования клеток необходимо для каждой временной точки увеличить на 24 ч, так как соединения трития были добавлены через 24 ч после пассирования клеток в чашки Петри. Время удвоения популяции МСК костного мозга человека в среднем составляет 30–33 ч [19, 20]. Поэтому уже к 48-му ч эксперимента (+ 24 ч прекультивирования) клеточные популяции из-за контактного ингибирования пролиферации переходят из стадии экспоненциального роста к стационарной стадии (плато), во время которой клетки не делятся. Выбор такой экспериментальной модели (клеточная популяция на различных стадиях роста) позволяет оценить действие соединений трития после их включения в клеточные структуры.

Из данных, представленных на рис. 5, видно, что ^3H -тимидин снижает пролиферативную активность клеток начиная с инкубации 48 ч. Такая инкубация с ^3H -тимидином с удельной радиоактивностью 300 МБк/л снижает долю Ki67 позитивных клеток примерно в 2,5 раза (с 65 до 27 %, $p=0,04$), а инкубация в среде с удельной радиоактивностью 400 МБк/л – уже в 3,6 раза (с 65 до 18 %, $p=0,01$). К инкубации 72 ч эффект ингибирования пролиферации ^3H -тимидином сохраняется (рис. 5).

На рис. 6 представлены результаты исследований изменения пролиферативной активности МСК при инкубации в культуральной среде с НТО с различной удельной радиоактивностью. Видно, что НТО с удельной радиоактивностью 100–400 МБк/л не влияет на пролиферативную активность культивируемых МСК.

В целом представленные результаты свидетельствуют о том, что при инкубации 72 ч клеток с соединениями трития наибольшая пролиферативная активность наблюдается на 24 ч после чего отмечается снижение пролиферативной активности вследствие контактного ингибирования клеточного роста. ^3H -тимидин усиливает этот процесс ингибирования клеточной пролиферации, тогда как НТО в исследованном диапазоне удельной радиоактивности практически не влияет на него.

Таким образом, проведенные исследования в очередной свидетельствуют о том, что тритий представляет наибольшую опасность при включении в органические молекулы, в особенности в ДНК. Остаются вопросы о механизмах образования ДР ДНК при воздействии НТО.

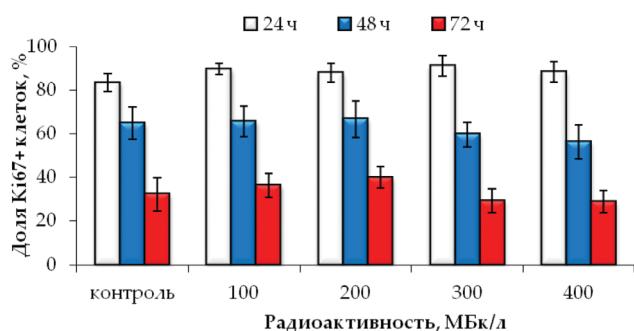


Рис. 6. Изменения доли пролиферирующих (Ki67+) мезенхимальных стволовых клеток при инкубации с НТО. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартная погрешность среднего
 $*p<0,05$, $**p<0,01$ – значимость различий от контрольных значений на соответствующие точки инкубации клеток

Fig. 6. Changes in the proportion of proliferating (Ki67+) mesenchymal stem cells upon incubation with HTO. The results are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the mean
 $*p<0.05$, $**p<0.01$ – significance of differences from control values at the corresponding points of cell incubation

Тот факт, что увеличение ДР при инкубации клеток с НТО наблюдалось только в пролиферирующих клетках, позволяет предположить, что эти ДР были индуцированы опосредованно в результате коллапса репликативных вилок. Повышенная генерация активных форм кислорода и азота, индуцирующих свободно-радикальные повреждения ДНК, может приводить в клетках в фазе синтеза ДНК к увеличению частоты ошибок репликации ДНК. Важно подчеркнуть, что репарация таких метаболических ДР, образующихся в результате коллапса репликативных вилок, осуществляется как правило по корректному механизму гомологичной рекомбинации. То есть образование метаболических ДР не приводит к серьезным последствиям для клетки, в отличие от прямых радиационно-индуцированных ДР.

Выводы

Инкубация МСК с ^3H -тимидином с удельной радиоактивностью 100–400 МБк/л в первые 24 ч приводит к дозозависимому увеличению фокусов γH2AX и 53BP1. При дальнейшем увеличении времени инкубации до 48 ч и 72 ч наблюдается эффект насыщения – количество фокусов выходит на плато. Эффект плато на инкубации 48 ч и 72 ч обусловлен 2 процессами: 1) снижением пролиферативной активности клеток и соответственно включения ^3H -тимидина в структуру ДНК; 2) наступлением равновесия между образованием и репарацией ДР ДНК.

1. Статистически достоверное увеличение фокусов γH2AX и 53BP1 в МСК инкубированных с НТО, наблюдалось только в активно пролиферирующих клетках в первые 24 ч инкубации в среде с удельной радиоактивностью 300 и 400 МБк/л, после чего со снижением пролиферативной активности снижалось до контрольных значений.
2. Расчеты, выполненные на основе полученных в ходе работы результатов количественного анализа фокусов γH2AX и 53BP1 после 24 ч инкубации МСК с соединениями трития, показали, что при воздействии ^3H -тимидина индуцируется \sim в 6 раз больше ДР ДНК, чем при воздействии НТО.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Гурьев Д.В., Кочетков О.А., Барчуков В.Г., Осипов А.Н. Биологические эффекты органических и неорганических соединений трития // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 2. С. 5-10. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-5-10>. [Guryev D.V., Kochetkov O.A., Barchukov V.G., Osipov A.N. Biological Effects of Organic and Inorganic Compounds of the Tritium. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65:2:5-10. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-5-10> (In Russ.)].
- Little M.P., Lambert B.E. Systematic Review of Experimental Studies on the Relative Biological Effectiveness of Tritium. *Radiat Environ Biophys*. 2008;47:1:71-93. doi: 10.1007/s00411-007-0143-y.
- Kim S.B., Baglan N., Davis P.A. Current Understanding of Organically Bound Tritium (OBT) in the Environment. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2013;126:83-91. doi: 10.1016/j.jenvrad.2013.07.011.
- Harrison J.D., Khursheed A., Lambert B.E. Uncertainties in Dose Coefficients for Intakes of Tritiated Water and Organically Bound Forms of Tritium by Members of the Public. *Radiation Protection Dosimetry*. 2002;98:3:299-311.
- Alloni D., Cutaia C., Mariotti L., Friedland W., Ottolenghi A. Modeling Dose Deposition and DNA Damage Due to Low-Energy Beta(-) Emitters. *Radiation Research*. 2014;182:3:322-330. doi: 10.1667/RR13664.1.
- Rodneva S.M., Osipov A.A., Guryev D.V., Tsishnatti A.A., Fedotov Y.A., Yashkina E.I., et al. Comparative Study of the γ H2AX Foci Forming in Human Lung Fibroblasts Incubated in Media Containing Tritium-Labeled Thymidine or Amino Acids. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172:2:245-9. doi: 10.1007/s10517-021-05370-6.
- Mladenova V., Mladenov E., Stuschke M., Iliakis G. DNA Damage Clustering after Ionizing Radiation and Consequences in the Processing of Chromatin Breaks. *Molecules*. 2022;27:5. doi: 10.3390/molecules27051540.
- Jiang Y. Contribution of Microhomology to Genome Instability: Connection between DNA Repair and Replication Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:21. doi: 10.3390/ijms232112937.
- Sishc B.J., Davis A.J. The Role of the Core Non-Homologous End Joining Factors in Carcinogenesis and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9:7. doi: 10.3390/cancers9070081.
- Roethkamm K., Barnard S., Moquet J., Ellender M., Rana Z., Burdak-Roethkamm S. DNA Damage Foci: Meaning and Significance. *Environ Mol. Mutagen*. 2015;56:6:491-504. doi: 10.1002/em.21944.
- Bushmanov A., Vorobyeva N., Molodtsova D., Osipov A.N. Utilization of DNA Double-Strand Breaks for Biodosimetry of Ionizing Radiation Exposure. *Environmental Advances*. 2022;8:100207. doi: 10.1016/j.envadv.2022.100207.
- Scully R., Xie A. Double Strand Break Repair Functions of Histone H2AX. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2013;750:1-2:5-14. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.07.007.
- Shibata A., Jeggo P.A. Roles for 53BP1 in the Repair of Radiation-Induced DNA Double Strand Breaks. *DNA Repair*. 2020;93:102915. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102915.
- Vorob'eva N.Y., Kochetkov O.A., Pustovalova M.V., Grekhova A.K., Blokhina T.M., Yashkina E.I., et al. Comparative Analysis of the Formation of γ H2AX Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to 3H-Thymidine, Tritium Oxide, and X-Rays Irradiation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;166:1:178-181. doi: 10.1007/s10517-018-4309-1.
- Bártová E., Legartová S., Dundr M., Suchánková J. A Role of the 53BP1 Protein in Genome Protection: Structural and Functional Characteristics of 53BP1-Dependent DNA Repair. *Aging*. 2019;11:8:2488-2511. doi: 10.18632/aging.101917.
- Panier S., Boulton SJ. Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(1):7-18. doi: 10.1038/nrm3719.
- Markova E., Vasilyev S., Belyaev I. 53BP1 Foci as a Marker of Tumor Cell Radiosensitivity. *Neoplasma*. 2015;62:5:770-776. doi: 10.4149/neo_2015_092.
- Niotis A., Tsiambas E., Fotiades P.P., Ragos V., Polymeneas G. ki-67 and Topoisomerase IIa Proliferation Markers in Colon Adenocarcinoma. *J. BUON*. 2018;23:7:24-27.
- Mennan C., Garcia J., Roberts S., Hulme C., Wright K. A Comprehensive Characterisation of Large-Scale Expanded Human Bone Marrow and Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:1:99. doi: 10.1186/s13287-019-1202-4.
- Guo Z., Yang J., Liu X., Li X., Hou C., Tang P.H., et al. Biological Features of Mesenchymal Stem Cells from Human Bone Marrow. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2001;114:9:950-953.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 22-2400490).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the support of the RGNF (project No. 22-2400490).

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.В. Симаков, Ю.В. Абрамов, Н.Л. Проскурякова, Т.М. Алферова

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ТЕХНОЛОГИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ ЯДЕРНОГО ТОПЛИВНОГО ЦИКЛА

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Юрий Викторович Абрамов, e-mail: abramov-1948@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Выбор и обоснование гигиенических критерии, необходимых и достаточных при оценке потенциальной опасности для персонала и населения, реализации планируемого мероприятия, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки на предприятии ядерного топливного цикла (ЯТЦ).

Результаты: Для оперативной оценки целесообразности проведения планируемого на предприятии ЯТЦ мероприятия разработана методология оценки состояния радиационной безопасности при возможном ухудшении радиационной обстановки.

Заключение: Любое планируемое мероприятие, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ, не должно приводить к значимым изменениям радиационной обстановки и к превышению установленных гигиенических критерий. Такими критериями являются:

- непревышение основных дозовых пределов;
- неповышение категории потенциальной радиационной опасности предприятия ЯТЦ;
- неповышение класса работ с открытыми источниками излучения;
- допустимое повышение класса условий труда персонала по результатам специальной оценки условий труда (СОУТ).

При сравнительной оценке конкурентоспособности радиационных технологий следует спрогнозировать возможное изменение радиационной обстановки и стоимость выполнения компенсирующих мер по защите персонала и населения в случае ухудшения радиационной обстановки после внедрении новых технологий.

Ключевые слова: радиационная безопасность, радиационная обстановка, изменение технологии, гигиенический критерий, персонал, неопределенность измерения

Для цитирования: Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Проскурякова Н.Л., Алферова Т.М. Гигиенические критерии оценки радиационной обстановки при изменении технологии на предприятии ядерного топливного цикла // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 11–15. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-11-15

А.В. Simakov, Y.V. Abramov, N.L. Proskuryakova, T.M. Alferova

Health Physics Criteria for Assessing the Radiation Situation with Changing Technology at a Nuclear Fuel Cycle Enterprise

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Y.V. Abramov, e-mail: abramov-1948@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To select and justify health physics criteria necessary and sufficient in assessing the potential hazard for the personnel and public from the implementation of the planned activity, which can lead to deterioration in the radiation situation at the nuclear fuel cycle (NFC) enterprise.

Results: To promptly assess the feasibility of carrying out an event planned at the NFC enterprise, a methodology has been developed for assessing radiation safety and protection in case of potential deterioration in the radiation situation.

Conclusion: Each planned event that may lead to deterioration in the radiation situation at a NFC enterprise should result in neither significant changes in the radiation situation nor exceeding the established health physics criteria:

- non-exceeding main dose constraints;
- non-increasing the category of potential radiation hazard of the NFC enterprise;
- non-increasing the class of work with unsealed radiation sources;
- permissible increase in the class of working conditions of the personnel based on the findings of special assessment of working conditions.

In a comparative assessment of the competitiveness of radiation technologies, potential change in the radiation situation and the cost of implementing compensatory measures should be pre-evaluated to protect the personnel and public in case of deterioration in the radiation situation following the introduction of new technologies.

Keywords: radiation safety, radiation protection, changing technology, health physics criterion, personnel, measurement uncertainty

For citation: Simakov AV, Abramov YV, Proskuryakova NL, Alferova TM. Health Physics Criteria for Assessing the Radiation Situation with Changing Technology at a Nuclear Fuel Cycle Enterprise. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):11–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-11-15

Введение

Стратегия развития атомной энергетики в России предусматривает переход предприятий ЯТЦ на замкнутый цикл, включающий в себя обязательную регенерацию отработавшего топлива атомных электростанций (АЭС), изготовление и рецикл вторичного топлива как на основе урана, так и смешанного уран-плутониевого ядерного топлива (МОКС-топлива, РЕМИКС-топлива, СНУП-топлива).

Неизбежным следствием перехода предприятий ЯТЦ на замкнутый цикл будет неуклонное, в зависимости от количества рециклов, увеличение содержания в регенерированном ядерном топливе изотопов уран-236, -232 и трансурановых элементов, а в свежем МОКС-, РЕМИКС- и СНУП- топливе – наличие плутония с последующим накоплением в ходе кампаний трансплутониевых элементов, что может негативно влиять на радиационную обстановку в производственных помещениях АЭС при различных режимах ее эксплуатации.

Результаты радиационно-гигиенического сопровождения работ по изготовлению тепловыделяющих элементов из регенерированного урана, полученного из отработавшего топлива АЭС, показывают, что использование данного вида сырья приводит к изменению радиационной обстановки практически на всех технологических переделах [1, 2].

При изменении технологии на предприятии ЯТЦ, его реконструкции и/или перепрофилировании, использовании сырья с худшими радиационными характеристиками и т.п. необходимо исполнение требований НРБ-99/2009 и ОСПОРБ 99/2010 [3, 4] о реализации принципов обоснования и оптимизации в целях обеспечения радиационной безопасности.

При любом планируемом мероприятии, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки, для персонала и населения следует оценивать потенциальную опасность реализации данного мероприятия и разработку, при необходимости, компенсирующих мер по их защите.

Сравнительная оценка состояния радиационной безопасности

Разработка методологии сравнительной оценки состояния радиационной безопасности при возможном ухудшении радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ должна базироваться на определении гигиенических критериев, необходимых и достаточных для оперативной оценки целесообразности проведения планируемого мероприятия, и включать следующие этапы:

- выбор радиационно-гигиенических критериев для прогностических оценок изменения параметров радиационной обстановки на конкретных рабочих местах персонала;
- повышение качества управления радиационной безопасностью персонала при изменении параметров радиационной обстановки на конкретных рабочих местах;
- выбор радиационно-гигиенических критериев для прогностических оценок изменения параметров радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ и потенциального риска для населения.

В соответствии с [5] любое планируемое мероприятие, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ, на отдельном производственном участке или в производственном помещении, должно быть обосновано экономическими, техническими, социальными и/или другими причинами.

При обосновании целесообразности проведения планируемого мероприятия, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки, необходимо использовать следующие радиационно-гигиенические критерии:

- непревышение основных дозовых пределов;
- неповышение категории потенциальной радиационной опасности предприятия ЯТЦ;
- неповышение класса работ с открытыми источниками излучения;
- допустимое повышение класса условий труда персонала по результатам СОУТ.

Непревышение основных дозовых пределов

В качестве гигиенических критериев для принятия решения о целесообразности и/или возможности реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ, приняты [5]:

- прогнозируемые эффективные дозы облучения персонала с учётом максимальных неопределённостей измерения отдельных составляющих эффективной дозы, которые могут сформироваться после реализации данных мероприятий;
- прогнозируемые эквивалентные дозы облучения хрусталика глаза, кожи, кистей и стоп персонала с учётом максимальных неопределённостей измерения отдельных составляющих эквивалентных доз в отдельных органах и тканях тела, которые могут сформироваться после реализации данных мероприятий;
- прогнозируемые эффективные дозы облучения населения с учётом максимальных неопределённостей измерения отдельных составляющих эффективной дозы, которые могут сформироваться после реализации данных мероприятий.

Данные критерии для принятия решения о целесообразности и/или возможности реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки, применимы только в условиях нормальной эксплуатации предприятия ЯТЦ.

Для прогнозируемой среднегодовой эффективной дозы облучения персонала должно выполняться условие, учитывающее максимальные неопределённости определения эффективной дозы применяемыми методами радиационного контроля:

$$D_{\gamma} + D_n + D_{внутр.} + \sqrt{0,09 D_{\gamma}^2 + 0,25 D_n^2 + 2,25 D_{внутр.}^2} \leq 20 \text{ мЗв/год}, \quad (1)$$

где: D_{γ} – вклад внешнего гамма-облучения в годовую эффективную дозу;

D_n – вклад внешнего нейтронного облучения в годовую эффективную дозу;

$D_{внутр.}$ – вклад внутреннего облучения в годовую эффективную дозу.

В случае, когда эффективная доза формируется только гамма-излучением, для прогностической оценки годовой дозы гамма-излучения должно выполняться условие:

$$D_{\gamma} \leq 15,4 \text{ мЗв/год},$$

т.е., если эффективная доза формируется только гамма-излучением, величина 15,4 мЗв/год будет являться допустимой эффективной дозой, гарантирующей непревышение величины 20 мЗв/год у любого лица из числа персонала группы А после реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки.

Если эффективная доза обусловлена только внутренним облучением, то для прогностической оценки вклада внутреннего облучения в эффективную дозу должно выполняться условие:

$$D_{\text{внутр.}} \leq 8,0 \text{ мЗв/год},$$

т.е., если эффективная доза формируется только внутренним излучением, величина 8,0 мЗв/год будет являться допустимой эффективной дозой, гарантирующей непревышение величины 20 мЗв/год у любого лица из числа персонала в среднем за 5 последовательных лет, после реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки.

Для облучения кожи, кистей и стоп бета-гамма-излучением это условие имеет вид:

$$1,5 \cdot D_{\beta+\gamma} \leq 500 \text{ мЗв/год или } D_{\beta+\gamma} \leq 330 \text{ мЗв/год} \quad (2),$$

где: $D_{\beta+\gamma}$ – годовая эквивалентная доза облучения внешним бета-гамма-излучением, т.е., если происходит облучения кожи, кистей и стоп бета-излучением, значение эквивалентной дозы 330 мЗв/год будет являться допустимой дозой, гарантирующей непревышение величины 500 мЗв/год у любого лица из числа персонала после реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки.

Для облучения хрусталика глаза бета-гамма-излучением условие записывается в виде:

$$1,5 \cdot D_{\beta+\gamma} \leq 150 \text{ мЗв/год или } D_{\beta+\gamma} \leq 100 \text{ мЗв/год} \quad (3),$$

т.е., если происходит облучение хрусталика глаза бета-гамма-излучением, эквивалентная доза 100 мЗв/год будет являться допустимой дозой, гарантирующей непревышение величины 150 мЗв/год в хрусталике глаза у любого лица из числа персонала после реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки.

Соотношения (1, 2, 3) получены при консервативном подходе к способу определения индивидуальных доз с учётом максимальных неопределённостей измерения отдельных составляющих эффективной дозы и эквивалентных доз в отдельных органах и тканях тела – 30 % для дозы внешнего гамма-излучения, 50 % для дозы внешнего нейтронного излучения и 150 % для дозы внутреннего облучения. При использовании методов контроля с меньшей неопределённостью результата контроля эти параметры могут быть уменьшены.

Для прогнозируемой среднегодовой эффективной дозы облучения населения должно выполняться условие:

$$D_{\gamma} + D_{\text{внешн.}} + \sqrt{0,09 D_{\gamma}^2 + 2,25 D_{\text{внутр.}}^2} \leq 1 \text{ мЗв/год}, \quad (4)$$

где: D_{γ} – вклад внешнего гамма-облучения в годовую эффективную дозу;

$D_{\text{внутр.}}$ – вклад внутреннего облучения в годовую эффективную дозу.

Таблица 1

Классификация условий труда при работе с ИИИ
Classification of working conditions when managing radiation sources

Максимальная потенциальная доза за год, мЗв/год	Класс (подкласс) условий труда					
	допустимый	вредный				опасный
		2	3.1	3.2	3.3	
Эффективная доза	≤ 5		> 5–10	> 10–20	> 20–50	> 50–100
Эквивалентная доза в хрусталике глаза	≤ 37,5		> 37,5–75	> 75–150	> 150–225	> 225–300
Эквивалентная доза в коже, кистях и стопах	≤ 125		> 125–250	> 250–500	> 500–750	> 750–1000

Неповышение класса работ с открытыми источниками излучения

Одним из основных мероприятий по обеспечению радиационной безопасности персонала при работах с открытыми источниками ионизирующих излучений являлось установление класса работ. Классом работ определяется зональность производственных помещений, требования к их отделке, компоновке технологического оборудования и т.д.

Согласно нормативным и методическим документам [4, 6], класс работ устанавливается в зависимости от группы радиационной опасности радионуклида как потенциального источника внутреннего облучения и суммарной активности радионуклидов на рабочем месте при условии, что удельная активность радионуклида превышает его минимально значимую удельную активность.

Группа радиационной опасности радионуклида определяется величиной минимально значимой активности на рабочем месте, приведённой в приложении П-4 НРБ-99/2009 [3], т.е. активностью открытого радионуклидного источника ионизирующего излучения (ИИИ) в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение федерального органа исполнительной власти, уполномоченного осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой удельной активности.

Согласно требованиям [6] проведение планируемого мероприятия, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки, целесообразно и возможно при условии неповышения установленного класса работ с открытыми источниками излучения.

Допустимое повышение класса условий труда персонала по результатам СОУТ

В настоящее время порядок проведения СОУТ определяется Федеральным законом № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда», утвержденным президентом Российской Федерации в 2013 г., и соответствующей методикой [7]. Установленный порядок проведения СОУТ основывается на следующих критериях классификации условий труда, определенных Руководством [8]:

- мощность максимальной потенциальной эффективной дозы;
- мощность максимальной потенциальной эквивалентной дозы в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах.

В табл. 1 приведена существующая классификация условий труда при работе с ИИИ.

Согласно требованиям [6], проведение планируемого мероприятия, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки, целесообразно и возможно при условии неповышения класса условий труда персонала более чем на единицу (допускается повышение класса условий труда персонала с допустимых – класс 2 до вредных – класс 3.1; с вредных – класс 3.1 до вредных – класс 3.2), но не выше класса 3.2.

Алгоритмы расчета максимальной потенциальной эффективной дозы и максимальной эквивалентной дозы в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах и методология оценки условий труда персонала при работе с источниками ионизирующего излучения, регламентированы в методических документах [7, 8].

Неповышение категории потенциальной радиационной опасности предприятия ЯТЦ

Для прогностических оценок изменения параметров радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ и потенциального риска для населения, наряду с прогнозируемой среднегодовой эффективной дозой облучения населения, следует оценивать возможность изменения категории потенциальной радиационной опасности объекта.

Согласно требованиям [9], при установлении категории потенциальной радиационной опасности радиационного объекта оцениваются эффективные дозы потенциального облучения персонала и населения в результате максимальной радиационной аварии в следующих пространственных зонах:

- помещения, где осуществляется непосредственное обращение с ИИИ (производственное помещение);
- остальная территория радиационного объекта (промышленная площадка);
- санитарно-защитная зона (СЗЗ) радиационного объекта;
- территория за пределами СЗЗ.

По результатам этих оценок определяется территория возможного распространения аварийного радиационного воздействия.

Основой для установления категории потенциальной опасности является характеристика максимальной радиационной аварии на радиационном объекте, при которой масштаб (территория) аварийного радиационного воздействия на персонал или население является наибольшим.

При установлении категории радиационного объекта для определения масштабов возможного аварийного радиационного воздействия на различные категории облучаемых лиц используются следующие уровни эффективных доз потенциального облучения:

- для персонала группы А – 20 мЗв/год;
- для персонала группы Б – 5 мЗв/год;
- для населения – 1 мЗв/год.

По потенциальной радиационной опасности устанавливаются четыре категории объектов.

К I категории относятся радиационные объекты, при аварии на которых возможно их радиационное воздействие на население и могут потребоваться меры по его защите.

Во II категории объектов радиационное воздействие при аварии ограничивается территорией СЗЗ.

К III категории относятся объекты, радиационное воздействие при аварии которых ограничивается территорией объекта.

К IV категории относятся объекты, радиационное воздействие от которых при аварии ограничивается помещениями, где проводятся работы с ИИИ.

Согласно требованиям [6], проведение планируемого мероприятия, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки, целесообразно и возможно при условии неповышения установленной категории потенциальной радиационной опасности предприятия ЯТЦ.

Сравнительная оценка конкурентоспособности радиационных технологий

Для оценки конкурентоспособности радиационных технологий необходимо спрогнозировать возможное из-

менение радиационной обстановки и стоимость выполнения компенсирующих мер по защите персонала и населения в случае ухудшения радиационной обстановки после внедрении новых технологий.

При выборе оптимальной ядерной технологии при проектировании и/или реконструкции радиационных объектов, цехов, участков следует использовать указанные выше гигиенические критерии, а также обосновать и использовать экономические критерии, необходимые для расчета стоимости выполнения компенсирующих мер по защите для конкретных радиационных объектов, производственных участков и рабочих мест.

Для оперативной оценки целесообразности внедрения новой технологии целесообразно применять соответствующие информационно-аналитические системы.

Алгоритм принятия решения

Для оценки целесообразности и/или возможности реализации планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки, следует спрогнозировать максимальные эффективные и эквивалентные дозы облучения персонала и максимальные эффективные дозы облучения населения, которые могут сформироваться после реализации данных мероприятий.

Для прогноза максимальных эффективных и эквивалентных доз облучения необходимо, применяя консервативный подход, определить максимальные уровни воздействия радиационных факторов. Если прогностические оценки показывают, что планируемые мероприятия не приведут к повышению категории потенциальной радиационной опасности объекта, не приведут к повышению класса работ с открытыми источниками излучения и не приведут к повышению класса условий труда персонала более чем на единицу, следует сопоставить прогнозируемые значения максимальных эффективных и эквивалентных доз облучения персонала с допустимыми значениями, рассчитанными на основании формул (1)–(4).

Реализация планируемых мероприятий, способных привести к ухудшению радиационной обстановки, будет целесообразна и/или возможна, если прогнозируемые эффективные и эквивалентные дозы облучения персонала и населения не превысят расчетные допустимые величины, а именно:

- в случае суммарного воздействия на персонал внешнего фотонного и внутреннего облучения прогнозируемая эффективная доза не превысит 20 мЗв/год;
- в случае воздействия только внешнего гамма-излучения прогнозируемая эффективная доза будет менее 15,4 мЗв/год;
- в случае воздействия только внутреннего облучения прогнозируемая эффективная доза будет менее 8,0 мЗв/год;
- в случае воздействия бета-излучения на кожу, кисти и стопы персонала прогнозируемая эквивалентная доза будет менее 330,0 мЗв/год;
- в случае воздействия бета-излучения на хрусталик глаза прогнозируемая эквивалентная доза будет менее 100,0 мЗв/год;
- среднегодовая эффективная доза на население не должна превышать 1 мЗв/год.

Выводы

1. Любое планируемое мероприятие, которое может привести к ухудшению радиационной обстановки на предприятии ЯТЦ, не должно приводить к значимым изменениям радиационной обстановки и к превышению установленных гигиенических критериев.

2. При сравнительной оценке конкурентоспособности радиационных технологий следует спрогнозировать возможное изменение радиационной обстановки и стоимость выполнения компенсирующих мер по

защите персонала и населения в случае ухудшения радиационной обстановки после внедрении новых технологий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Петров С.В., Рогожкин В.Ю. и др. Прогностическая оценка изменения радиационной обстановки при изготовлении топлива для реактора ВВЭР-440 из регенерированного урана // VII международный Симпозиум «Урал атомный»: Сборник тезисов. Екатеринбург: УО РАН, 1999. С. 5-7.
- Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Петров С.В., Степанов С.В., Исаев О.В. Методические подходы к оценке вклада примесных радионуклидов в формирование величин эффективных доз облучения персонала предприятий ЯТЦ // VII международный Симпозиум «Урал атомный»: Сборник тезисов. Екатеринбург: УО РАН, 1999. С. 3-4.
- СанПиН 2.6.1.2523—09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009).
- СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010).
- МУ 2.6.1.15—06. Критерии принятия решения при планируемом изменении технологии на предприятии ЯТЦ, его

- реконструкции и перепрофилировании: Методические указания / Под ред. Симакова А.В., Абрамова Ю.В. и др.
- МУ 2.6.1.044-08. Установление класса работ при обращении с открытыми источниками излучения: Методические указания / Под ред. Симакова А.В., Абрамова Ю.В. и др.
- Методика проведения специальной оценки условий труда (Утверждена приказом Минтруда России от 14 ноября 2016 г., № 642н).
- Р 2.6.5.07-19. Гигиенические критерии специальной оценки и классификации условий труда при работах с источниками ионизирующего излучения: Руководство / Под ред. Симакова А.В., Абрамова Ю.В., Прокуряковой Н.Л. и др.
- МУ 2.6.5. 08-2019. Установление категорий потенциальной опасности радиационных объектов: Методические указания / Под ред. Симакова А.В., Абрамова Ю.В., Барковского А.Н. и др.

REFERENCE

- Simakov A.V., Abramov Yu.V., Petrov S.V., Rogozhkin V.Yu., et al. Prognostic Assessment of Changing Radiation Situation when Manufacturing Fuel for PWR Reactor VVER-440 from Regenerated Uranium. *Sbornik Tezisov VII Mezhdunarodnogo Simpoziuma Ural Atomnyy* = VII International Symposium Ural Atomic. Collection of Abstracts. Ekaterinburg Publ., 1999. P. 5-7 (In Russ.).
- Simakov A.V., Abramov Yu.V., Petrov S.V., Stepanov S.V., Isayev O.V. Methodic Approaches to Assessing the Contribution of Impurity Radionuclides to the Formation of Effective Doses of Occupational Exposure at NFC Enterprises. *Sbornik Tezisov VII Mezhdunarodnogo Simpoziuma Ural Atomnyy* = VII International Symposium Ural Atomic. Collection of Abstracts. Ekaterinburg Publ., 1999. P. 3-4 (In Russ.).
- SanPiN 2.6.1.2523—09. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) (In Russ.).
- SP 2.6.1.2612-10. Main Medical Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) (In Russ.).
- MU 2.6.1.15 – 06. Decision Making Criteria in the Event of Planned Change in Technology at the NFC Enterprise, the Facility Reconstruction and Change of Functions. Guidelines. Ed. Simakov A.V., Abramov Yu.V., et al. (In Russ.).
- MU 2.6.1.044 -08. Establishing a Class of Works when Managing Unsealed Radiation Sources. Guidelines. Ed. Simakov A.V., Abramov Yu.V., et al. (In Russ.).
- Method for Conducting the Special Assessment of Work Conditions (Approved by Order of Ministry of Labor of the Russian Federation Dated November14, 2016, No. 642n); (In Russ.).
- R 2.6.5.07 - 19. Health Physics Criteria for the Special Assessment and Classification of Work Conditions when Managing Radiation Sources. Guidance. Ed. Simakov A.V., Abramov Yu.V., Proskuryakova N.L., et al. (In Russ.).
- MU 2.6.5. 08 – 2019. Establishing Categories of Potential Hazard of Radiation Facilities. Guidelines. Ed. Simakov A.V., Abramov Yu.V., Barkovskiy A.N., et al. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева, И.А. Галстян, Н.А. Метляева

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ (РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ И МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРАВМА ГОЛОВЫ)

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Зоя Фёдоровна Зверева, e-mail: zvereva01@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Описать на основании данных литературы особенности первичной реакции человека при комбинированном радиационном поражении – радиационное воздействие и механическая травма головы – с целью обоснования возможности использования симптомов первичной реакции для прогнозирования степени тяжести острой лучевой болезни (ОЛБ).

Материал и методы: Анализ данных литературы.

Результаты: На основе литературных данных описаны клинические симптомы первичной реакции при радиационном поражении человека в различном диапазоне доз и черепно-мозговых травм:

- сотрясение головного мозга;
- ушиб головного мозга легкой степени;
- ушиб головного мозга средней степени.

Для характеристики клинической картины сочетанного воздействия лучевого поражения и механической травмы головы симптомы первичной реакции были сопоставлены с симптомами черепно-мозговых травм. Такие симптомы первичной реакции как рвота, тошнота, головная боль, головокружение при самой тяжёлой форме черепно-мозговых травм – ушибе головного мозга средней степени – диагностируются несколько чаще, чем при ОЛБ. При менее тяжёлых формах черепно-мозговых травм – сотрясении головного мозга, ушибе головного мозга легкой степени – частота и степень выраженности этих симптомов близка к острой лучевой болезни.

В сложной клинической картине сочетанного лучевого воздействия и черепно-мозговых травм наиболее различающимися симптомами двух компонентов комбинированного радиационного поражения являются состояние сознания и характеристика кожных покровов.

Заключение: Клинические симптомы первичной реакции на радиационное воздействие в условиях комбинированного радиационного поражения при наличии травмы головы теряют свою диагностическую значимость для раннего прогноза степени тяжести развивающейся ОЛБ. В клинической картине комбинированного лучевого воздействия и механической травмы головы в качестве наиболее выраженных ведущих компонентов следует выделять состояние сознания и характеристику кожных покровов.

Ключевые слова: комбинированное радиационное поражение, механическая травма головы, первичная реакция

Для цитирования: Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Галстян И.А., Метляева Н.А. Особенности клинических проявлений первичной реакции при комбинированном радиационном поражении (радиационное воздействие и механическая травма головы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 16–20. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-16-20

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-16-20

F.S. Torubarov, Z.F. Zvereva, I.A. Galstyan, N.A. Metlyaeva

Features of Clinical Manifestations of the Primary Reaction in Combined Radiation Injury (Radiation Exposure and Mechanical Head Injury)

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Z.F. Zvereva, e-mail: zvereva01@yandex.ru

АБСТРАКТ

Причина: To describe, on the basis of literature data, the features of the primary reaction of a person with a combined radiation injury – radiation exposure and mechanical head injury – in order to substantiate the possibility of using the symptoms of the primary reaction to predict the severity of acute radiation sickness (ARS).

Материал и методы: Analysis of literature data.

Результаты: Based on the literature data, the clinical symptoms of the primary reaction in human radiation damage in a different dose range, and traumatic brain injuries are described: – concussion of the brain; – mild brain injury; – moderate brain injury.

To characterize the clinical picture of the combined effects of radiation injury and mechanical head injury, the symptoms of the primary reaction were compared with the symptoms of traumatic brain injury. Such symptoms of the primary reaction as vomiting, nausea, headache, dizziness in the most severe form of traumatic brain injury – a moderate brain injury – are diagnosed somewhat more often than in acute radiation sickness. In less severe forms of traumatic brain injury – concussion, mild brain injury – the frequency and severity of these symptoms are close to ARS.

In the complex clinical picture of combined radiation exposure and traumatic brain injury, the most different symptoms of the two components of combined radiation damage are the state of consciousness and the characteristics of the skin.

Заключение: Clinical symptoms of the primary reaction to radiation exposure in conditions of combined radiation damage in the presence of head trauma lose their diagnostic significance for the early prognosis of the severity of developing ARS. In the clinical picture of com-

bined radiation exposure and mechanical head injury, the most pronounced leading components should be the state of consciousness and the characteristics of the skin.

Keywords: *combined radiation injury, mechanical head injury, primary reaction*

For citation: Torubarov FS, Zvereva ZF, Galstyan IA, Metlyaeva NA. Features of Clinical Manifestations of the Primary Reaction in Combined Radiation Injury (Radiation Exposure and Mechanical Head Injury). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):16-20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-16-20

Введение

Анализ последствий применения ядерного оружия (атомная бомбардировка городов Хиросима и Нагасаки), показал, что среди пострадавших наблюдается большое число лиц с комбинированными радиационными поражениями (КРП) [1]. Предполагается, что ведение боевых действий в современных условиях – с применением ядерного оружия – также будет сопровождаться большим числом пострадавших с КРП. Эти пострадавшие могут составить значительную, а то и преобладающую часть санитарных потерь, что неизбежно отразится на характере лечебно-эвакуационных мероприятий [2].

КРП представляет многокомпонентный патологический процесс, развивающийся при одновременном воздействии на человека проникающей радиации и нелучевых поражающих факторов. Различают следующие наиболее типичные комбинации лучевых и нелучевых поражений [1-3]:

1. Радиационно-механические травмы.
2. Радиационно-термические травмы.
3. Радиационно-механо-термические травмы.

Сочетание клинических проявлений радиационной патологии и симптомов механических, а также термических травм формирует своеобразную клиническую картину, которая рассматривается как наиболее характерная особенность КРП [3]. Как вторая характерная особенность КРП отмечается преобладание в каждый конкретный момент патологического процесса наиболее выраженного так называемого ведущего компонента [3]. В качестве третьей характерной особенности КРП отмечается феномен взаимного отягощения нелучевых и лучевых компонентов, что проявляется более тяжелым течением патологического процесса, чем это свойственно каждому из компонентов в отдельности [3].

Степень тяжести КРП и, соответственно, прогноз для жизни и здоровья пострадавших, зависят от вида и тяжести компонентов поражения. В зависимости от патологического процесса различают КРП легкой степени, средней тяжести, тяжелые и крайне тяжелые [3, 4].

Сочетание лучевого воздействия с механической травмой головы обуславливает особенности клинических проявлений первичной реакции, которые могут значительно меняться при комбинированном поражении. В условиях КРП в первые часы у медработников не всегда имеются (и могут иметься) данные о дозе облучения пострадавших. Поэтому по характеру клинических симптомов первичной реакции в первые часы и сутки после травмы делается (и будет делаться) попытка оценить степень тяжести лучевого поражения. Это касается, в первую очередь, таких симптомов как изменение сознания, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, которые отмечаются как при первичной реакции, так и при механической травме головы [5-7].

Задачей исследования явилось описание на основании данных литературы особенностей первичной реакции человека при КРП – радиационное воздействие и механическая травма головы – с целью обоснования возможности использования симптомов первичной реакции для прогнозирования степени тяжести острой лу-

чевой болезни.

- Для решения этой задачи были проанализированы:
- клинические симптомы первичной реакции при радиационном поражении человека в различном диапазоне доз,
 - клинические симптомы черепно-мозговой травмы головы (ЧМТ).

Далее симптомы первичной реакции были сопоставлены с клиническими проявлениями ЧМТ, что позволило охарактеризовать клиническую картину комбинированного лучевого воздействия и механической травмы головы.

Результаты и обсуждение

Клинические симптомы первичной реакции при радиационном поражении человека в различном диапазоне доз

В зависимости от полученной дозы внешнего облучения диагностируются лучевые реакции или острая лучевая болезнь (ОЛБ). Лучевые реакции диагностируются при дозе облучения до 1 Гр. При облучении в больших дозах диагностируется ОЛБ различной степени тяжести.

Различают 4 степени костномозговой (курабельной) формы ОЛБ [5-7]:

- лёгкая (доза облучения 1–2 Гр);
- средняя (доза облучения 2–4 Гр);
- тяжёлая (доза облучения 4–6 Гр);
- крайне тяжёлая (доза облучения 6–10 Гр).

Симптомы первичной реакции в различном диапазоне доз изучены и описаны в литературе достаточно хорошо [5-7]. При облучении в дозе до 1 Гр первичной реакции не наблюдается. Симптомы первичной реакции различной степени выраженности возникают при облучении в дозе больше 1 Гр [5]. По времени возникновения симптомов первичной реакции и степени их выраженности можно прогнозировать степень тяжести лучевого поражения [5-7]. Клинические симптомы первичной реакции при различной степени тяжести ОЛБ приведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что при всех степенях тяжести ОЛБ у пострадавших отмечаются рвота, головная боль, головокружение, общая слабость. Степень выраженности этих симптомов зависит от дозы облучения.

Клинические симптомы ЧМТ

Черепно-мозговые травмы делятся на:

- сотрясение головного мозга;
- ушиб головного мозга легкой степени;
- ушиб головного мозга средней степени.

Сотрясение головного мозга (СГМ)

При СГМ, как правило, отмечается наличие наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтёков и ран. Наиболее частыми в первые часы и сутки являются жалобы на головную боль (умеренную), головокружение (умеренное), тошноту (легкую) и рвоту (однократную). Возможна кратковременная потеря сознания от нескольких секунд до полминуты. Совместное появление 3 признаков – головной боли, наличия наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтёков, ран, а также кратко-

Таблица 1

Клинические симптомы первичной реакции при различной степени тяжести ОЛБ
Clinical symptoms of the primary reaction in various degrees of severity of acute radiation sickness

Клинические симптомы	Степень тяжести ОЛБ			
	I	II	III	IV
Сознание	Ясное	Ясное	Ясное	Может быть спутанным
Рвота	Через 2–3 ч однократная	Через 1–2 ч повторная	Через 30 мин многократная	Через 5–20 мин неукротимая
Понос	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Может быть
Головная боль	Кратко-временная	Умеренная	Умеренная	Сильная
Головокружение	Лёгкое	Лёгкое	Умеренное	Умеренное
Общая слабость	Нет или лёгкая	Умеренная	Выраженная	Резчайшая
Состояние видимых слизистых	Нормальное	Лёгкая гиперемия	Умеренная гиперемия	Выраженная гиперемия
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная	Субфебрильная	Высокая 38°–39°
Длительность первичной реакции	Нет или несколько часов	До 1 сут	До 2 сут	Более 2 сут

временной потери сознания могут указывать на наличие у пострадавшего СГМ [8–12].

Ушиб головного мозга легкой степени (УГМЛС)

УГМЛС характеризуется наличием структурных повреждений мозговой ткани в виде макроскопически определяемых очагов деструкции и кровоизлияний. Возникает УГМЛС как в результате непосредственного воздействия механической энергии на вещество мозга, так и вследствие удара мозга о противолежащие стенки черепа или большой серповидный отросток, мозжечковый намёт.

УГМЛС в большинстве случаев не представляет угрозы для жизни пострадавшего. Отмечается следующая симптоматика:

- головная боль (сильная, 100 %),
- наличие наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтеков и ран (100 %),
- потеря сознания (от 10 мин до 1 ч – 100 %),
- головокружение (умеренное, 77 %),
- тошнота на высоте головной боли (53 %),
- рвота на высоте головной боли (53 %),
- общая слабость (легкая).

Совместноеявление 3 признаков – головной боли и наличия наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтеков и ран, а также потеря сознания (длительностью от 10 мин до 1 ч) свидетельствуют о возможном наличии у пострадавшего УГМЛС [13, 14].

Ушиб головного мозга средней степени (УГМСС)

Под ушибом головного мозга средней степени понимается его повреждения, характеризующиеся макроскопически видимыми очагами деструкции, кровоизлияний и некрозов в коре и подкорковых структурах. На микроскопическом уровне повреждения представлены мелкоочаговыми кровоизлияниями, участками геморрагической имбибиции мозговой ткани, небольшими очагами размягчения при общей сохранности структуры борозд, извилин, а также связей с мягкими мозговыми оболочками [11, 15, 16].

При УГМСС отмечаются наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков и ран [11]. Как правило, эта травма сочетается с переломом костей основания или свода черепа [8, 11, 12, 15, 16]. Наблюдаются субарахноидальные кровоизлияния [11].

Наиболее часто при УГМСС определяются следующие симптомы [8, 11, 13, 14]:

- потеря сознания (от 10 мин до 5–6 ч) – 100 %,
- наличие наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтеков и ран, переломов костей черепа (100 %),
- рвота (многократная, 98 %),
- тошнота (многократная, 98 %),
- головная боль (сильная, 87 %),
- головокружение (сильное, 56 %),
- общая слабость (умеренная, 100 %).

Совместноеявление 3 признаков – головной боли, наличия наружных повреждений в виде ссадин, кровоподтеков и ран, переломов костей черепа, а также потеря сознания (длительностью от 10 мин до 5–6 ч) свидетельствуют о возможном наличии у пострадавшего УГМСС.

Клинические симптомы ЧМТ разной степени тяжести представлены в табл. 2.

Таблица 2

Клинические симптомы ЧМТ различной степени тяжести
Clinical symptoms of traumatic brain injury of varying severity

Клинические симптомы	Виды ЧМТ		
	СГМ	УГМЛС	УГМСС
Сознание	Ясное или потеря сознания до 30 сек	Потеря сознания от 2 мин до 1 ч	Потеря сознания от 10 мин до 5–6 ч
Рвота	Нет или однократная	На высоте головной боли однократная или повторная	Многократная
Тошнота	Нет или лёгкая	На высоте головной боли однократная или повторная	Многократная, не связана со рвотой
Головная боль	Умеренная	Сильная	Сильная
Головокружение	Умеренное	Умеренное	Сильное
Общая слабость	Нет или лёгкая	Лёгкая	Умеренная
Состояние кожных покровов головы и костей черепа	Ссадины, кровоподтеки, раны	Ссадины, кровоподтеки, раны	Ссадины, кровоподтеки, раны, перелом костей черепа
Длительность начальной стадии клинических проявлений	От нескольких секунд до 10 мин	10–60 мин	Более 2-х сут

Из табл. 2 видно, что при всех трёх видах ЧМТ отмечаются следующие общие симптомы: головная боль + наружные повреждения + потеря сознания.

- При СГМ отмечаются: головная боль + наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков, ран + кратковременная потеря сознания (от нескольких секунд до 10 мин).
- При УГМЛС отмечаются: головная боль + наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков, ран, переломов костей черепа + потеря сознания (до 1 ч).
- При УГМСС отмечаются: головная боль + наружные повреждения в виде ссадин, кровоподтеков, ран, переломов костей черепа + потеря сознания (до 5–6 ч).

Симптомы первичной реакции [5, 6] были далее со-поставлены с симптомами ЧМТ для характеристики клинической картины сочетанного воздействия лучевого поражения и механической травмы головы (табл. 3).

Из таблицы видно, что симптомы первичной реакции такие как рвота, тошнота, головная боль, головокружение при УГМСС – самой тяжёлой форме ЧМТ из рассматриваемых – диагностируются несколько чаще, чем при ОЛБ. При менее тяжёлых формах ЧМТ – СГМ, УГМЛС – частота и степень выраженности этих симптомов близки к ОЛБ. Клиническая картина рассматриваемого КРП характеризуется, таким образом, практически одинаковой частотой симптомов, сходных при первичной реакции и ЧМТ. Исходя из приведенных данных, можно заключить, что симптомы первичной реакции при комбинированном поражении могут терять свою диагностическую значимость для прогноза тяжести ОЛБ.

Следует отметить, что в сложной клинической картине сочетанного лучевого воздействия и ЧМТ наиболее различающимися симптомами двух компонентов КРП являются состояние сознания и характеристика кожных покровов. Сознание при ОЛБ I, II, и III-й степени тяжести остается ясным, и только при ОЛБ IV-й степени оно может быть спутанным.

При ЧМТ отмечается потеря сознания:

- до 30 сек при СГМ;
- от 2 мин до 1 ч при УГМЛС;
- от 10 мин до 5–6 ч при УГМСС.

Таблица 3

Клинические симптомы, общие для первичной реакции при ОЛБ и при ЧМТ различной степени тяжести (характеристика симптомов и % выявления)

Clinical symptoms common to the primary reactionin OLB and TBI of varying severity (characteristic of symptoms and % of detection)

Клинические симптомы	Степень тяжести ОЛБ				Виды ЧМТ		
	I	II	III	IV	СГМ	УГМЛС	УГМСС
Сознание	Ясное 100 %	Ясное 100 %	Ясное 100 %	Может быть спутанным	Ясное / потеря сознания до 30 сек 68 %	Потеря сознания от 2-х мин до 1 ч 100 %	Потеря сознания от 10 мин до 5–6 ч 100 %
Рвота	Через 2–3 ч однократная 54,1 %	Через 1–2 ч повторная 93 %	Через 30 мин многократная 95,2 %	Через 5–20 мин неукротимая 100 %	Нет или однократная 25 %	На высоте головной боли однократная или повторная 53 %	Многократная 98 %
Тошнота	16,6 %	23,8 %	75 %	95,3 %	Нет или лёгкая 25 %	На высоте головной боли однократная или повторная 53 %	Многократная, не связана со рвотой 98 %
Головная боль	Кратковременная 51,1 %	Умеренная 62,5 %	Умеренная 85,7 %	Сильная 100 %	Умеренная 98 %	Сильная 100 %	Сильная 100 %
Головокружение	Лёгкое 16,6 %	Лёгкое 23,8 %	Умеренное 95,3 %	Умеренное 100 %	Умеренное 56 %	Умеренное 77 %	Сильное 100 %
Состояние кожных покровов головы и костей черепа	Неповрежденные 100 %	Неповрежденные 100 %	Неповрежденные 100 %	Неповрежденные 100 %	Ссадины, кровоподтёки, раны 84 %	Ссадины, кровоподтёки, раны 100 %	Ссадины, кровоподтёки, раны, перелом костей черепа 100 %

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Комбинированные радиационные поражения: патогенез, клиника, лечение / Под ред. Цыба А.Ф., Фаршатова М.Н. М.: Медицина, 1992. 288 с.
2. Силибин С.Б. Комбинированные радиационные черепно-мозговые поражения: Экспериментальное исследование: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2002. 22 с.
3. Легеза В. И., Гребенюк А. Н., Бояринцев В. В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2015. 216 с. ISBN 978-5-93929-254-2.
4. Хоруженко А.Ф. Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени // Стратегия гражданская защиты: проблемы и исследования. 2014. Т.4. № 1. С. 310-23.
5. Хромов Б.М. Комбинированные лучевые поражения. М.: МЕДГИЗ, 1959. 343 с.
6. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Евдокимов В.И., Салухов В.В., Тимошевский А.А. Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. Ч. 2 // Радиационная медицина: Учеб. пособие / Под ред. Александрина С.С., Гребенюка А.Н. СПб.: Политехника-сервис, 2013. 156 с.
7. Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. Неврологические аспекты острой лучевой болезни человека (клинические наблюдения). М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2009. 208 с.

8. Бывальцев В.А. Черепно-мозговая травма: Учебное пособие / Под ред. Бывальцева В.А., Калинина А.А. и др. Иркутск: ИГМУ, 2018. 154 с.
9. Яковлев Н.А., Каргаполов А.В., Фомичев В.В., Слюсарь Т.А. Способ дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга лёгкой степени. Патент на изобретение RU 2207572 C1, 27.06.2003. Заявка № 2001133578/14 от 10.12.2001.
10. Манжурцев А.В., Васюкова О.Р., Меньшиков П.Е., Ублинский М.В., Мельников И.А., Ахадов Т.А., Семенова Н.А. Предварительное исследование микроструктуры мозга методом диффузионно-тензорной томографии в остром периоде сотрясения головного мозга // Исследования и практика в медицине. 2019. Т.6, № 4. С. 102-108.
11. Гайворонская В.И., Персичкина Н.В. Диагностическая значимость клинико-морфологических проявлений черепно-мозговой травмы разной степени тяжести // Проблемы экспертизы в медицине. 2001. Т.1, № 4. С. 17-19.
12. Легкая черепно-мозговая травма: Клинические рекомендации. М., 2016. 23 с.
13. Каракулова Ю.В., Селянина Н. В., Ерошина О.А. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии // Бюллетень Сибирской медицины. 2011. Т.10, № 2. С. 122-126.
14. Дроздова Е.А., Захаров В. В. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой-травмы легкой и средней степени тяжести // Неврологический журнал. 2012. № 6. С. 12-18.
15. Лебедев В.В., Крылов В.В., Мартыненко А.В. Проблемы компьютерно-томографической классификации ушибов головного мозга // Альманах клинической медицины. 2001. № 4. С. 90-92.
16. Китаев В.М., Китаев С.В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 136 с.

REFERENCES

1. *Kombinirovannyye Radiatsionnyye Porazheniya: Patogenet, Klinika, Lechenie* = Combined Radiation Damage: Pathogenesis, Clinic, Treatment. Ed. Tsyba A.F., Farshatov M.N. Moscow, Meditsina Publ., 1992. 288 p. (In Russ.).
2. Silyavin S.B. *Kombinirovannyye Radiatsionnyye Cherepno-Mozgovyye Porazheniya: Eksperimentalnoye Issledovaniye* = Combined Radiation Craniocerebral Lesions: An Experimental Study. Extended Abstract of Candidate's thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 2002. 22 p. (In Russ.).
3. Legeza V. I., Grebenyuk A. N., Boyarinsev V. V. *Kombinirovannyye Radiacionnyye Porazheniya i ih Komponenty* = Combined Radiation Damage and Their Components. St. Petersburg, Foliant Publ., 2015. 216 p. ISBN 978-5-93929-254-2 (In Russ.).
4. Khoruzhenko A.F. Combined Radiation Damage in Emergency Situations of Peacetime and Wartime. *Strategiya Grazhdanskoy Zashchity: Problemy i Issledovaniya*. 2014;4;1:310-23 (In Russ.).
5. Khromov B.M. *Kombinirovannyye Luchevyye Porazheniya* = Combined Radiation Lesions. Moscow, Medgiz Publ., 1959. 343 p. (In Russ.).
6. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Evdokimov V.I., Saluhov V.V., Timoshhevskiy A.A. Clinic, Prevention and Treatment of Radiation Damage. Part 2. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Studies. Manual. Ed. Aleksanin S.S., Grebenyuk A.N. St. Petersburg Publ., 2013. 156 p. (In Russ.).
7. Torubarov F.S., Zvereva Z.F. *Nevrologicheskiye Aspeky Ostroy Luchevoy Bolezni Cheloveka (Klinicheskiye Nablyudeniya)* = Neurological Aspects of Acute Human Radiation Sickness (Clinical Observations). Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2009. 208 p. (In Russ.).
8. Byvaltsev V.A. *Cherepno-Mozgovaya Travma* = Traumatic Brain Injury: Textbook. Ed. Byvaltsev V.A. Kalinin A.A., et al. Irkutsk Publ., 2018. 154 p. (In Russ.).
9. Yakovlev N.A., Kargapolov A.V., Fomichev V.V., Slyusar T.A. *Sposob Differentialnoy Diagnostiki Sotryaseniya Golovnogo Mozga i Ushiba Golovnogo Mozga Lyogkoy Stepeni* = Method of Differential Diagnosis of Concussion and Mild Brain Injury. Patent for the Invention RU 2207572 C1, 27.06.2003. Application No. 2001133578/14 dated 10.12.2001 (In Russ.).
10. Manzhurtsev A.V., Vasyukova O.R., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Melnikov I.A., Akhakov T.A., Semenova N.A. Preliminary study of the microstructure of the brain by diffusion tensor tomography in the acute period of brain concussion. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine* = Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6;4:102-108 (In Russ.).
11. Gayvoronskaya V.I., Persichkina N.V. Diagnostic Significance of Clinical and Morphological Manifestations of Traumatic Brain Injury of Varying Severity. *Problemy Ekspertizy v Meditsine* = Medical Examination Problems. 2001;1;4:17-19 (In Russ.).
12. *Legkaya Cherepno-Mozgovaya Travma* = Mild Traumatic Brain Injury. Clinical Recommendations. Moscow Publ., 2016. 23 p. (In Russ.).
13. Karakulova Yu.V., Selyanina N. V., Eroshina O.A. Quality of Life of Patients in the Acute Period of Traumatic Brain Injury Under the Influence of Neurotrophic Therapy. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2011;10;2:122-126 (In Russ.).
14. Drozdova E.A., Zakharov V. V. Comparative Assessment of Cognitive Impairment in the Acute Period of Traumatic Brain Injury of Mild and Moderate Severity. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = Neurological Journal. 2012;6:12-18 (In Russ.).
15. Lebedev V.V., Krylov V.V., Martynenko A.V. Problems of Computed Tomographic Classification of Brain Contusions. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny* = Almanac of Clinical Medicine. 2001;4:90-92 (In Russ.).
16. Kitayev V.M. Kitayev S.V. *Luchevaya Diagnostika Zabolevaniy Golovnogo Mozga* = Radiation Diagnostics of Brain Diseases. Moscow MEDpress-Inform Publ., 2015. 136 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, И.Г. Дибиргаджиев¹, А.А. Вайнсон², М.В. Калинина¹, А.П. Бирюков¹

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК КАТАРАКТОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ХРУСТАЛИКА У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Клетки хрусталика являются наиболее радиочувствительными клетками организма, превышая по ключевым параметрам даже лимфоциты. Лучевые нарушения в хрусталике могут наблюдаться при относительно небольших дозах радиации, в связи с чем ряд авторов приписывают данным эффектам не детерминированную, а стохастическую природу. Хотя катарактогенные последствия не всегда отражаются на остроте зрения, а хрусталики подвергаются успешной хирургической коррекции, при облучении различных профессиональных групп, в том числе работников ядерной индустрии, эти последствия расцениваются по важности сразу вслед за злокачественными новообразованиями и болезнями системы кровообращения. Представленное исследование показало, что публикаций на тему нарушений в хрусталике у работников ядерной индустрии очень мало – выявлено всего 20 источников (1967–2022), причем данных об эффектах малых доз (0,1 Гр для радиации с низкой ЛПЭ) не обнаружено. При проведении мета-анализа по ERR на 1 Гр/Зв для лучевых нарушений в хрусталике у работников ядерной индустрии значимыми оказались три когорты: малая группа в американском исследовании переработки трансурановых элементов, персонал ПО «Маяк» и работники РОСАТОМа – ликвидаторы аварии на ЧАЭС. Выборка была гомогенной, публикационное смещение являлось маловероятным, и по результатам мета-анализа (Fixed effect model) ERR на 1 Гр/Зв составил 0,30 (доверительные интервалы 95 %: 0,25; 0,35). Исходя из проведенной ранее (Котеров А.Н. и др., 2022) оценки средней накопленной дозы внешнего облучения для работников ядерной индустрии как мировой профессиональной категории, составившей 31,1 мЗв, расчет показал, что при ERR = 0,3 на 1 Гр/Зв избыточный преваленс катаракт для группы из «средних» работников равен 0,0093. Это соответствует приросту преваленса на 0,096 % сверх фонового уровня в 10,3 % для потенциально радиогенных катаракт (последнее значение взято из мета-анализа Hashemi H. et al, 2020). Подобный прирост вряд ли имеет практическую значимость, хотя для некоторых когорт (Sellafeld, ПО «Маяк») могут иметься группы со значительными кумулятивными дозами и, следовательно, с повышенными рисками. Важность рисков катарактогенных нарушений в хрусталике у радиационных работников может быть обусловлена снижением профессиональной пригодности, поскольку искусственный хрусталик, как правило, слабо способен к аккомодации.

Ключевые слова: работники ядерной индустрии, хрусталик, катаракты, систематический обзор, мета-анализ

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск катарактогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 21–32. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32

А.Н. Koterov¹, Л.Н. Ushenkova¹, И.Г. Dibirgadzhiev¹ А.А. Wainson², М.В. Kalinina¹, А.П. Biryukov¹

Excess Relative Risk of Cataractogenic Lense Disordes in Nuclear Workers: Systematic Review and Meta-analysis

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

The lens cells are the most radiosensitive cells in the body, surpassing even lymphocytes in key parameters. Radiation damages in the lens can be observed at relatively low doses, in connection with which a number of authors attribute to these effects not a deterministic, but a stochastic nature.

Although cataractogenic consequences do not always affect visual acuity, and lens undergo successful surgical correction, when irradiating various professional groups, including workers in the nuclear industry, these consequences are regarded in importance immediately after malignant neoplasms and diseases of the circulatory system. The presented study showed that there are very few publications on the lens disorders in nuclear workers – only 20 sources were identified (1967–2022), and no data were found on the effects of low doses (0.1 Gy for low LET radiation).

When conducting a meta-analysis for ERR at 1 Gy/Sv for radiation damage in the lens of nuclear workers, three cohorts turned out to be relevant: a small group in the American study of transuranium elements processing, Mayak personnel and ROSATOM workers – liquidators of the Chernobyl accident. The sample was homogeneous, publication bias was unlikely, and, according to the results of a meta-analysis (Fixed effect model), ERR per 1 Gy/Sv was 0.30 (95 % confidence intervals: 0.25; 0.35).

Based on the earlier work (Koterov A.N. et al, 2022) of the mean cumulative dose of external exposure for nuclear workers as a world professional category, which amounted to 31.1 mSv, the calculation showed that with ERR = 0.3 per 1 Gy/Sv excess prevalence of cataracts for a group of ‘average’ workers is 0.0093. This corresponds to an increase in prevalence of 0.096 % over a background level of 10.3 %

for potentially radiogenic cataracts (last value taken from a meta analysis by Hashemi H. et al., 2020). Such an increase is unlikely to have practical significance. Although for some cohorts (Sellafeld, PO 'Mayak') there may be groups with significant cumulative doses and, therefore, with increased risks.

The importance of the risks of cataractogenic disorders in the lens in radiation workers may be due to a decrease in professional suitability, since the artificial lens, as a rule, is poorly capable of accommodation.

Keywords: nuclear workers, lens disorders, cataracts, systematic review, meta-analysis

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiev IG, Wainson AA, Kalinina MV, Biryukov AP. Excess Relative Risk of Cataractogenic Lense Disorders in Nuclear Workers: Systematic Review and Meta-analysis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):21–32. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32

Введение и цель исследования

Нарушения в хрусталике расцениваются как третий по значимости эффект, вслед за злокачественными новообразованиями и болезнями системы кровообращения, у профессионально облучаемых групп (объединяющий термин «радиационные работники» ('Radiation workers') [1, 2], используется для медицинских рентгенологов и радиологов, стоматологов, промышленных радиографистов и работников ядерной индустрии) [3, 4]. Существует ряд обзоров и мета-анализов, посвященных показателям риска для радиогенных нарушениях в хрусталике и для катаракт, но они посвящены либо медицинским рентгенологам и радиологам [5, 6], либо неспецифически охватывают все возможные облученные группы, от подвергавшихся лучевой терапии в детском возрасте до пострадавших от атомных бомбардировок, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) и т.д. [4, 7, 8]. Для объединения столь необъединяемых групп имеется мем эпидемиологов о мета-анализе как о «смешивании яблок с апельсинами» ('combined apples and oranges' [9]). Для работников ядерной индустрии, как будет видно ниже, исследований радиационного катарактогенеза относительно мало, и до настоящего времени отсутствуют даже обычные («нarrативные») обзоры, не говоря уже о систематических. Данные о работниках ядерной индустрии дискретно представлены в более широких обзорах по радиогенным нарушениям хрусталика. Таких обзоров за 2007–2022 гг. нам известно 47, для 38 доступны оригиналы (PDF), но отдельные сведения на тему рисков есть только в шести из них [4, 8, 10–13].

Цель представленного исследования – систематический обзор и мета-анализ величины избыточного относительного риска (ERR на 1 Гр/Зв) применительно к нарушениям в хрусталике и катарактам у работников ядерной индустрии, выполненные по наиболее полной выборке данных.

Радиационные аспекты нарушений в хрусталике: краткий обзор

Радиочувствительность клеток хрусталика и радиогенные катаракты

Клетки хрусталика являются одними из наиболее радиочувствительных клеток [8, 10, 14–16]. Риск развития лучевой катаракты у животных был обнаружен вскоре после открытия рентгеновского излучения, в 1897 г. [10, 15, 16]; в 1903 г. появилась публикация с методикой защиты глаз рентгенолога и пациента [10, 15, 17], а в 1906 г. [18, 19] радиационная катаракта была зарегистрирована у рентгенолога.

Положение МКРЗ (ICRP) о высокой чувствительности хрусталика к излучению имеет место уже более 60 лет [15]; к примеру, в ICRP-103 (2007) указано: «Среди наиболее радиочувствительных тканей – яичники и клетки семенников, костный мозг и хрусталик глаза» [20]. Показатели лучевой поражаемости клеток хрусталика превышают таковые даже для лимфоцитов, что, в част-

ности, показано в часто цитируемых работах [21, 22] для уровня двунитевых разрывов ДНК методом ДНК-комет и оценкой числа фокусов гистона γ H2AX соответственно.

Клинически катаракты определяются как прогрессирующее помутнение хрусталика, ведущее к потере зрения [10, 11, 14, 15, 17]. Основными типами радиогенных катаракт являются задние суб capsularные (posterior subcapsular cataracts; PSCs), в то время как возрастные изменения обычно представляют собой ядерные или кортикальные образования [4, 10, 11, 14, 15, 16]. Частота катаракт, в том числе лучевой природы, сильно зависит от возраста и генетических детерминант [4, 15, 11, 23, 24]. Так, облучение в раннем детском возрасте (0–10 лет) намного опаснее, чем для возраста 10–20 лет, а затем чувствительность снижается [25]. На разных линиях мышей показано, что пол, доза, мощность дозы и генетический фон весьма влияют на помутнение хрусталика, причем выявились значительные взаимодействия указанных факторов [23].

Положение о радиационной специфичности исключительно PSCs продержалось до 2000-х гг., затем было показано, что и кортикальная катаракта может индуцироваться облучением [4, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 26], в то время как для ядерной подобный эффект отрицается [4, 11, 12, 16, 18, 26]. Тем не менее, в трех исследованиях были выявлены радиогенные эффекты и для ядерной катаракты: от 2001 г. – космонавты [27], от 2005 г. – пилоты [28] и от 1993 г. – пациенты с компьютерной томографией головы [29] (результаты последней работы в дальнейшем не подтвердились [30]). Исключения явно обусловлены необычными факторами, влияющими на группы космонавтов и пилотов, в том числе излучением с высокой ЛПЭ, и не могут опровергать факт радиогенности только PSCs и кортикальных катаракт.

В то же время, и PSCs не являются уникальным признаком облучения; они могут быть обусловлены и иными факторами, включая старение [14], стероиды и пр. [8]. Отмечается, что после формирования катаракты трудно идентифицировать помутнение как именно радиационно-индуцированное [31].

Среди трех типов возрастной катаракты PSCs являются наименее распространенными, но, как сказано, наиболее радиогенными [19, 32].

Помутнения хрусталика и катаракты – неоднозначность границ и классификации

Граница между помутнениями и катарактой офтальмологически расплывчата, и для установления последней используется ряд диагностических методов, в результате чего подходы, конечные точки и системы классификации при эпидемиологических исследованиях должны быть стандартизированы [17], что наблюдается не всегда [11], усложняя интерпретацию рисков. Установление этих рисков и так во многом субъективно, поскольку степень нарушения зрения, воспринимаемая пациентом как тревожная, различается у разных людей. Так, известно, что причина обращения пациента к офтальмологу

тальмологу с вопросом о целесообразности замены хрусталика из-за катаракты не коррелирует со степенью его инструментально оцениваемого помутнения [11].

Неоднозначной является и декларируемая связь между помутнением хрусталика и формированием катаракты. Не все незначительные помутнения прогрессируют в катаракты [17, 18], однако в большинстве исследований риска использовался, как отмечалось, офтальмологический скрининг, и основную часть положительных результатов дают небольшие помутнения ограниченного клинического значения [33]. Как указано в обзоре R.E. Shore от 2016 г. [34], только в немногом числе исследований поддерживается положения МКРЗ о том, что небольшие помутнения, связанные с радиацией, являются предикторами катаракты, ухудшающей зрение. Еще в 1969 г. (ICRP-14) отмечалось, что незначительные помутнения, не мешающие зрению, нередко не прогрессируют, могут регрессировать или спонтанно исчезать со временем (см. в обзоре [17]). Регрессия помутнений показана, к примеру, у пострадавших после атомных бомбардировок – через 6 лет и через 21 год после облучения [17].

Помимо названных причин неопределеностей, их список при оценке рисков дополняет использование различных систем классификации помутнений хрусталика [11, 17]:

- ‘The Lens Opacities Classification System’ (LOCS), основанная на эталонных слайдах, – классифицирует цвет ядра и опалесценцию, кортикальную и в PSCs; по 5–6 классам каждая (Chylack L.T., Jr et al, 1993) [35].
- ‘Merriam and Focht System’ для обнаружения радиационно-индуцированных изменений хрусталика и их тяжести по баллам – score (Merriam G.R., Focht E., 1957; 1962) [36, 37].
- ‘Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System’ (Sparrow J.M. et al, 1986) [38].
- ‘Wisconsin System’ (Klein B.E. et al, 1990) [39].
- ‘WHO Cataract Grading Group system’ (Thylefors B. et al, 2002) [40].

В результате данные разных работ о распространенности помутнений хрусталика и катаракт нелегко сравнивать и объединять в синтетических исследованиях, поскольку оценки распространенности зависят в том числе от систем классификации пороговых значений (разрешимости). Помутнения и катаракты, классифицированные разными методами, нельзя сравнивать напрямую. Поэтому были предложены алгоритмы аппроксимации для преобразования LOCS либо в ‘Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System’, либо в ‘Wisconsin System’ (и наоборот) [17]. Но для столь неколичественного анализа, как степень помутнения, это, скорее всего, вносит дальнейшие неопределенности.

Пять порогов дозы от МКРЗ за 35 лет для радиогенных нарушений в хрусталике

С 1977 г. (ICRP-26) и до 2011–2012 гг. (ICRP-118) МКРЗ называла пять порогов дозы (для незначительно-го помутнения и для катаракты) [17]. Комиссия впервые рекомендовала пределы дозы для хрусталика в 1954 г. и затем неоднократно пересматривала их [3, 10, 13]:

- В 1977 г. (ICRP-26) – 15 Зв (эквивалентная доза, в которой определяется экспозиция при облучении глаза [3, 13]). Годовой предел дозы 300 мЗв.
- В 1984 г. (ICRP-41) – 5 Зв для острого однократного или 8 Зв для фракционированного либо длительного облучения. Годовой предел дозы 150 мЗв.
- В 2007 г. (ICRP-103) [20] – 2 Зв для острого однократного или 5 Зв для фракционированного либо длительного облучения. Годовой предел дозы остался равным 150 мЗв.

- В 2011–2012 г. (ICRP-118) [3] – предложено единое пороговое значение (0,5 Гр для радиации с низкой ЛПЭ), основанное на предположении, что даже незначительное помутнение переходит в катаракту [17]. Предел профессиональной эквивалентной дозы для хрусталика составил 20 мЗв в год – в среднем за 5 лет, но при этом ни за один год доза не должна превышать 50 мЗв [3], то есть годовой лимит был снижен сразу в 7,5 раз.

Такая лабильность порогов демонстрирует неоднозначность в понятиях о дозовой зависимости вкупе с понятиями о том, что, как сказано, считать помутнениями хрусталика.

Дискуссия о природе лучевых катарактогенных нарушений: тканевые (детерминированные) или стохастические эффекты?

Вследствие того, что для пострадавших от атомных бомбардировок после расчетной оценки порога было обнаружено, что нижний лимит 90 % доверительного интервала (CI) – ниже нуля [25, 41], некоторыми авторами предполагается не детерминированный, а стохастический характер эффекта [3, 8, 13, 17], хотя в ряде исследований сообщалось о расчетных пороговых значениях (для радиации с низкой ЛПЭ) – от порядка 0,1 Гр [41] до 0,14 Гр [42] и 0,34–0,5 Гр [43].

Материалы и методы

Для систематического обзора была сформирована по возможности полная выборка всех исследований, в которых определяли катарактогенный эффект у работников любых инсталляций и производств, имеющих отношение к ядерной индустрии, то есть к «отрасли промышленности, связанной с ядерным топливным циклом для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок» [44]. Достаточно специфичный англоязычный термин – это ‘Nuclear workers’ [45] (впервые обнаруженный нами в итальянской статье 1966 г. [46]); менее распространено – ‘Nuclear industry workers’ [47].

В PubMed поиск источников (в двойных кавычках, что распознается системами как единая конструкция) осуществляли на следующие сочетания:

[lens&nuclear workers] – 126 источников (однако результаты неспецифичны – нет разделения с другими работниками, в частности, с медицинскими).

[cataract&nuclear workers] – 84 публикации (то же самое).

[lens&“nuclear workers”] – 4 работы.

[lens&“nuclear industry”] – 6 источников.

[cataract&nuclear power plant] – 22 работы.

В Google поиск по модулю «точное соответствие» на [lens + “nuclear workers”] выявил 115 ссылок, а на [lens + “nuclear industry workers”] – 114 ссылок.

В базе Cochrane Systematic Reviews (Cochrane Database) на конструкцию “nuclear workers” обнаружен единственный обзор с оценкой эффекта по аберрациям хромосом.

Таким образом, видно, что число источников даже на неспецифические сочетания ключевых слов относительно невелико и весь материал можно было проанализировать визуально. Но особый вклад вносил скрининг списков литературы в последовательно обнаруживаемых публикациях, равно как и в имеющихся 38 обзорах по различным аспектам радиационного катарактогенеза, включая дозовые зависимости.

Мета-анализ выполняли с помощью программы WinPepi (version 11.60; J. Abramson; Israel). Программа

оценивает гетерогенность выборки по стандартным коэффициентам 'Higgins and Thompson' [9]. Показатель H менее 1,2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1,5 – о выраженной гетерогенности. Величина I^2 отражает процент варианта в выборке, соответствующих гетерогенности. При наличии гетерогенности из двух статистических моделей мета-анализа (Fixed-effect и Random-effect) рекомендуется выбирать вторую, что и имеет место для большинства медико-биологических исследований [9].

Программа WinPepi анализирует также публикационное смещение (publication bias) по 'Regression asymmetry test' для Funnel plot от M. Egger с соавторами [9].

Результаты и обсуждение

Выборка данных и их анализ на предмет зависимости от дозы облучения

Сформированная и, судя по всему, наиболее полная выборка работ по теме настоящего систематического обзора представлена в табл. 1.

Итого, в табл. 1 отражены результаты 20 работ 1967–2021 гг. (некоторые публикации повторяются) из пяти стран, причем отечественные источники – в подавляющем большинстве – 15 (75 %), и основная их часть посвящена работникам ПО «Маяк». Анализ данных в таблице не выявляет эффектов малых доз (до 0,1 Гр излучения с низкой ЛПЭ [69]) ни у каких контингентов. Для персонала ПО «Маяк» имеющаяся информация вообще не позволяет судить о таких эффектах, ибо авторы в качестве референсной «1» для RR почти постоянно выбирают группу с дозой 0–0,25 Гр (2016–2020) [58, 62–66]. И это при том, что данные по ПО «Маяк» столь же постоянно фигурируют в зарубежных обзорах с акцентом на эффекты малых доз [4, 10–13, 70]. Сходным образом, в корейском исследовании даже 2021 г. [68] минимальный дозовый диапазон – 0,1–0,99 Гр.

Можно сделать вывод, что, несмотря на недавние и относительно недавние утверждения о «беспороговости» и «стохастичности» катарактогенного эффекта радиации [3, 8, 13, 17, 71], для работников ядерной индустрии за, формально, 55 лет (с 1967 г. [48]) никаких подобных данных не получено. Это показывает, что ядерная индустрия – не медицинская радиология или промышленная радиография, где имеются некие данные, свидетельствующие о возможности катарактогенных эффектов малых доз [72–76], вероятно вследствие локальной экспозиции глаз. Хотя для радиологов и рентгенологов могут иметься неопределенные в дозиметрии. Так, в работе [71] отмечается, что данный контингент не всегда соблюдает защитные мероприятия – менее 30 % интервенционных операторов носят необходимые очки из освинцованных стекла; они также допускают небрежности в ношении индивидуальных дозиметров и пр.

Мета-анализ ERR на 1 Гр/Зв для радиогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии

Мета-анализ с помощью программы WinPepi было возможно провести только для выборки из величин ERR на 1 Гр/Зв вкупе с обязательной информацией о 95 % CI. Уместных работ оказалось немного, включая один наш пересчет для американского исследования [54]. Результаты корейской работы [68] включены быть не могли, поскольку риск в оригинале был представлен не на 1 Гр, а на 10 мГр: несмотря на декларации о линейной беспороговой концепции, при арифметическом пересчете риска на 1 Гр с ERR на 10 мГр или на 100 мГр показатели могут отличаться в разы [77, 78]. В результате мета-анализ был ограничен четырьмя исследованиями,

из которых два представляли персонал ПО «Маяк» [58, 62, 63], а одно – работников РОСАТОМа – ликвидаторов аварии на ЧАЭС [60, 61]. Еще одна работа соответствовала, как сказано, американской группе, имевшей дело с трансуранными элементами [54].

Исследование гетерогенности выборки по 'Higgins and Thompson' [9] программой WinPepi продемонстрировало величину $H = 1,0$ (95 % CI: 1,0; 2,6) и $I^2 = 0,0\%$ (95 % CI: 0,0; 84,7), то есть абсолютную гомогенность. Поэтому для мета-анализа (модуль 'Differences') использовалась Fixed-effect model, и ERR на 1 Гр/Зв оказался равным 0,30 (95 % CI: 0,25; 0,35). Egger's test для публикационного смещения соответствовал $p = 0,345$, то есть данный уклон маловероятен.

Результаты мета-анализа представлены в виде Forest plot на рис. 1.

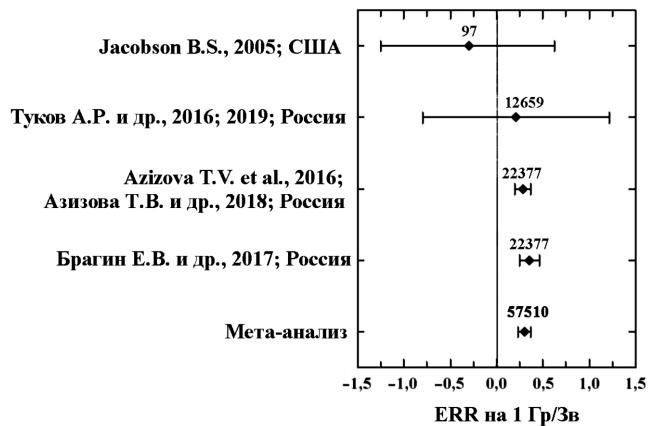


Рис. 1. Forest plot мета-анализа ERR на 1 Гр/Зв для работников ядерной индустрии. На графике приведены 95 % CI и величины соответствующих выборок

Fig. 1. Forest plot of ERR meta-analysis at 1 Gy/Sv for nuclear workers. The graph shows 95 % CI and corresponding sample sizes

Возможные ограничения исследований

Приведенные выше результаты систематического обзора и мета-анализов в принципе охватили почти все основные пункты в международном руководстве для мета-анализа PRISMA [79] и в соответствующих отечественных методических рекомендациях (Омельяновский В.В. и др., 2017 [80]). Пока вне рассмотрения остались оценки качества работ, влияния вмешивающихся факторов и субъективных уклонов (примерные пункты 12, 15, 19 PRISMA [79] и пункт 3 отечественного руководства [80]).

Главное ограничение настоящего мета-анализа – бедность выборки. Представлены преимущественно только две когорты – работники РОСАТОМа, являющиеся ликвидаторами аварии на ЧАЭС, и персонал ПО «Маяк». Для американской инсталляции по переработке трансуранных элементов группа была очень мала и, как видно из таблицы и рис. 1, эти данные скорее всего выпадали. Однако других данных по ERR на 1 Гр/Зв применительно к нарушениям в хрусталике для работников мировой ядерной индустрии, по всем признакам, не имеется. Наше исследование оперировало, по-видимому, наиболее полной выборкой из всех, представленных в эпидемиологических или обзорных публикациях.

Сила данной выборки, согласно требованиям к мета-анализу [79, 80], состоит в скрупулезном учете массы вмешивающихся факторов (конфаундеров) авторами исследований работников ПО «Маяк» [58, 62, 63]. В принципе, эта когорта, как и пострадавшие от атомной бомбардировки,

Таблица 1

Исследования частоты катаракт и нарушений в хрусталике у работников ядерной индустрии. Полужирным выделены данные, вовлеченные в мета-анализ
Studies on the incidence of cataracts and lens disorders in nuclear workers. Bold indicates data included in the meta-analysis

Источник, страна, доступность первоисточника / Source, country, availability of the original source	Когорта/Группа / Cohort/Group	n (sample size)	Дозовые группы / Dose groups	Риски / Risks
1		2	3	4
Voelz G.L. et al, 1967; США [48]. Abstract и цитировано по ICRP-118 [3]	Работники ядерного реактора; возраст менее 40 лет	847	γ -нейтронное излучение. Mean: 40 мЗв (max 0,25 Зв)	5
Griffith G.R. et al, 1985; Великобритания [49]. Оригинал Михайлова Т.Н., Виноградова М.В., 1992; Россия [50]. Цитировано по ICRP-118 [3]	Рабочий ядерного объекта	1 (случай)	Тотальная доза: 0,67 Зв; на хрусталик: 0,70–0,87 Зв. Загрязнение глаз plutонием	Незначительные изменения хрусталика у 10–36 % лиц. Кумулятивные дозы для двух групп (с изменениями и без таковых) не отличались. Выход из эффекта старения, а не радиации катаракта в 47 лет. Основываясь на радиационных нормах ICRP того времени – вывод о нелучевой априоритивности
Работники ПО «Маяк»	Нет данных	γ -нейтронное излучение; острый лучевой синдром		Три случая катаракты
Olkadnikova N.D. et al, 1994; Россия [51]. Оригинал Гуськова А.К., 1999; Россия [52]. Цитировано по ICRP-118 [3]	Работники ПО «Маяк»	37 (острое облучение)	γ -нейтронное излучение: 0,5–10 Гр; острый лучевой синдром: >3 Гр	Отсутствие катаракт после хронического воздействия в дозах 0,5–10 Гр. При катаракты после острого лучевого синдрома (8 %)
Гуськова А.К., 2004; Россия [53]. Оригинал Jacobson B.S., 2005; США [54]. Оригинал Пенсионеры; во время работы — воздействие актинидов	Работники ядерной индустрии России	92	γ -нейтронное облучение. Острый лучевой синдром и местные лучевые поражения	При дозах <2 Гр катаракты не выявлены
Муксинова К. et al, 2006 [55]. Оригинал Окладникова Н.Д. и др.. 2007; Россия [57]. Резюме и цитировано по ICRP-118 [3] и EPR-2014 [7]	Репозиторий тканей работников ПО «Маяк» (700 образцов)	97	0–50, 50–150, 150–250, 250–350, 350–450, 450–550 и 550–650 мЗв	PSCs; <200 мЗв – 15 %; 200–600 мЗв – 38 %. Медленная доза: с катарактой – 168 мЗв; без катаракты – 89 мЗв. Линейная регрессия для отношения наблюдаемые/ожидаемые случаи (в [54] представлены в % к соответствующим группам) в зависимости от средних дозовых диапазонов: $r = -0,244$; $p = 0,538$. Наш расчет по уравнению регрессии: ERR на 1 Зв: -0,268 (95 % CI: -1,25; 0,625)*
Азизова Т.В. et al, 2016; Россия [58]. Оригинал Брагин Е.В. и др., 2016; Россия [59] Оригинал	Работники ядерного производства (обзор)	11	γ -излучение: >1,0 Гр для 71 % рабочих. Воздействие plutonia. У 11 работников – острый и хронический лучевой синдром	Порог лучевых катаракт ≥ 4 Гр Шесть катаракт
Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и plutониевое производства	Нет данных (обзор)	22377	Размерности доз как в орбитане [58]: γ -излучение: 0–0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1,0, 1–1,25, 1,25–1,5, 1,5–2 и ≥ 2 Зв. Нейтроны: <1 и 1–5 мГр	Все катаракты. Системы классификации: 'Russian Federation Health Care System and World Health Organization criteria' [58]. γ -Излучение. Страган диапазон зависимость для RR по указанной в [58] средней юзе для диапазонов (Fig. 1 из [58] и наш расчет: $r = 0,88$; $p = 0,004$), 0-year lag: ERR на 1 Гр: 0,28 (95 % CI: 0,20, 0,37)
Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и plutониевое производства	12210	Средняя доза (γ -излучение): 0,91±0,01 Гр (мужчины); 0,65±0,01 Гр** (женщины)	1,05±0,02 Гр; без катаракты: 0,72±0,01 Гр ($p < 0,05$); >0,5 Гр: катаракта – 65 %, без катаракты – 45 % ($p < 0,05$); >1,5 Гр: катаракта – 27 %, без катаракты – 16 % ($p < 0,05$). Нейтроны: катаракта: 3±0,2 мГр; без катаракты: 2±0,1 мГр ($p < 0,05$)	
Когорта работников АЭС (Госкорпорация «Росатом») – ликвидаторов аварии на ЧАЭС	12659	Суммарная доза (авария на ЧАЭС + професиональная): 0,1–5,9, 6,0–16,7, 17,0–48,8, 49,0–120,5 и 121,0–1985,6 мЗв	Суммарные дозы (авария на ЧАЭС + професиональная). Дозовая зависимость для RR по средним диапазонам доз отсутствует (наш расчет). ERR на 1 Зв: 0,2 (95 % CI: -0,8, 1,22)	

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
Брагин Е. В. и др., 2017; Россия [62]. Оригинал	Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и плутониевое производство	22377	Размерности доз как в оригинале [22]. γ -Излучение. Средняя доза: мужчины – 0,54 Зв, женщины – 0,44 Зв. 0–0,25 Зв (референс для RR), 0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1,0, 1–1,25, 1,25–1,5, 1,5–2 и \geq 2 Зв	Все катаракты [62]. γ -Излучение. Страгая дозовая зависимость для RR по указанной в [62] средней дозе для диапазона. Наш расчет: $r = 0,881$; $p = 0,004$, расчет по уравнению линейной регрессии: RR на 1 Зв: 0,344 (95 % CI: 0,245; 0,46)*
Азизова Т. В. и др., 2018; Россия [63]. Оригинал	Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и плутониевое производство	22377	Размерности доз как в оригинале [63]. γ -Излучение. Средняя доза: мужчины – 0,54 ГР. 0–0,25 ГР (референс для RR), 0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1,0, 1–1,25, 1,25–1,5, 1,5–2 и \geq 2 ГР. Нейтроны: <1, 1–5 и >5 мГР	Все старческие катаракты [63]. γ -Излучение. Страгая дозовая зависимость для RR по указанной в [63] средней дозе для диапазона (наш расчет: $r = 0,881$; $p = 0,004$). Для γ -излучения ERR на 1 ГР: 0,28 (95 % CI: 0,20, 0,37). С повторками: на курение и алкоголь: 0,29 (95 % CI: 0,20, 0,38); на нейтронные облучения: 0,31; 95 % CI: 0,22, 0,40). А также: от гипертонии, массы тела, глухоты, появления, возраста и др. [63]**
Azizova T.V. et al., 2018; Россия [64]; Азизова Т.В. и др., 2020; Россия [65]. Оригиналы	Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и плутониевое производство	22377	Размерности доз как в оригинале [64]. γ -излучение: 0–0,25 Зв (референс для RR), 0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1,0, 1–1,25, 1,25–1,5, 1,5–2 и \geq 2 Зв. Нейтроны: <1, 1–5 и >5 мГР	Три типа катаракты: posterior subcapsular, cortical, nuclear. Страгие дозовые зависимости для RR по указанной в [64] средней дозе для диапазонов (Fig. 1 из [64]). Для γ -излучения ERR на 1 Зв: 0,91 (95 % CI: 0,67, 1,20), 0,63 (95 % CI: 0,49, 0,76) и 0,47 (95 % CI: 0,35, 0,60) для трех типов катаракт соответственно.
Azizova T.V. et al., 2019; Россия [66]. Оригинал	Когорта ПО «Маяк» (1948–2008); реакторное, радиохимическое и плутониевое производство	22377	Размерности доз как в оригинале [66]. γ -Излучение. Средняя доза: мужчины – 0,54 ГР. γ -излучение: 0–0,25 Зв (референс для RR), 0,25–0,5, 0,5–0,75, 0,75–1,0, 1–1,25, 1,25–1,5, 1,5–2 и \geq 2 Зв. Нейтроны: <1, 1–2,5, 2,5–5, 5–10 и >10 мГР	Хирургически удаленная катаракта. 5 year lag. Отсутствие дозовой зависимости для γ -излучения. ERR на 1 Зв без поправки: 0,09 (95 % CI: 0,02, 0,22); с поправкой на нейтронное облучение: 0,09 (95 % CI: 0,01, 0,22)
Казьмбет П.К. и др., 2019; Казахстан [67]. Оригинал	Персонал группы «А» Степногорского горно-химического комбината	356 (опыт); 507 (контроль)	$81,4 \pm 76,1$ мЗв** (мин – макс: 2,61–519,6 мЗв). 0–100 мЗв – 68%, >100 мЗв – 32%	Заболевания глаз и придаточного аппарата ('Diseases of the eye and adnexa' [67]). RR = 1,8 (CI**: 1,4; 2,2); $p < 0,001$; этиологический фактор для профессионального воздействия – 44 %.
Park S. et al., 2021; Ю. Кореп [68]. Оригинал	Радиационные работники различных направлений, АЭС – 31 %	20608	0,0,10–0,99, 1,00–4,99, 5,00–19,99, 20,00–49,99 и \geq 50,0 мЗв	Катаракты. Standardized prevalence ratios (SPR): 0,44 (95 % CI: 0,38; 0,52). Prevalence odds ratios на 10 мЗв: 1,04 (95 % CI: 1,00; 1,07)

Примечание:

* Построение уравнения регрессии и расчет ERR на 1 Зв выполнены нами (Statistica, ver. 10). 95 % CI оценены путем оцифровки графика, построенного узанной программой.

** В оригинале тип интервалов или индекса CI не указан.

*** В последующей работе Azizova T.V. et al., 2018 [64], со ссылкой на [63], указано: "...after having adjusted for neutron dose and non-radiation risk factors; ERR/Sv = 0,28 (95 % CIs 0,20, 0,37)."

* The construction of the regression equation and the calculation of ERR per 1 Sv were performed by us (Statistica, ver. 10). 95 % CIs are estimated by digitizing a graph built by the indicated program.

** In the original, the type of intervals or the CI index is not specified.

*** In the subsequent work Azizova T.V. et al., 2018 [64], with reference to [63], states: "...after having adjusted for neutron dose and non-radiation risk factors; ERR/Sv = 0,28 (95 % CIs 0,20, 0,37)."

дировки в Японии (которта LSS), уникальна среди всех групп, обследуемых в области радиационной эпидемиологии, поскольку для нее характерна наиболее полная информация, в том числе о нерадиационных факторах (здесь и далее перевод наш. – Авт.): «Для рассматриваемых исследований [по эффектам] малых доз только для выживших после атомной бомбардировки... и работников ПО «Маяк»... имелась информация о факторах образа жизни, в частности о курении сигарет, употреблении алкоголя, ожирении и (для LSS) о нескольких других переменных, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями». (‘Of the lower dose studies considered only those of the Japanese atomic bomb survivors... and Mayak workers... had information on lifestyle factors, in particular cigarette smoking, alcohol consumption, obesity and (in the LSS) a few other variables associated with circulatory disease’.) [81].

«Немногие исследования (только выживших после атомной бомбардировки и работников ПО «Маяк») адекватно контролируют основные факторы образа жизни и здоровья; например курение сигарет и употребление алкоголя ('Few studies (only those of the Japanese atomic bomb survivors and the Mayak nuclear workers) adequately control for major lifestyle and health factors; eg cigarette smoking and alcohol consumption'). [82].

Для когорты работников РОСАТОМа, являющихся ликвидаторами аварии на ЧАЭС, авторами работ [60, 61] также проводился учет некоторых конфаундеров – возраста и доз от различных источников.

Относительно субъективных уклонов в названных работах сведений нет, но в целом можно сделать вывод о достаточном качестве включенных в наш мета-анализ исследований. Важной является и значительная величина выборок (sample size; см. в таблице и на рис. 1), за исключением американской публикации [54] с малой группой, которая, как сказано, вряд ли внесла существенный вклад в мета-анализ.

Еще один момент, затронутый выше, это возможность неопределенностей при классификации нарушений хрусталика и катаракт пятью различными тест-системами [11, 17, 35–39]. Но для выборки работников ПО «Маяк», вследствие исследования одними и теми же авторами, явно предусматривалась единая система классификации, указанная, в частности, в [58]: ‘Russian Federation Health Care System and World Health Organization criteria’. Для других когорт подобных сведений не обнаружено.

Эпидемиологическая и общественно-социальная значимость результатов мета-анализа по рискам формирования катаракт для работников ядерной индустрии

Встает вопрос о значимости величины ERR на 1 Гр/Зв, равной 0,3, для катарактогенных последствий профессионального воздействия. Ранее нами было проведено синтетическое исследование по оценке средней накопленной за весь период занятости дозы внешнего облучения для работников ядерной индустрии как мировой профессиональной категории (1946–2010). Для выборки из 63 варианта (18 стран; когорты различных ядерных предприятий, включая международные группы) средняя и медианная дозы составили 31,1 мЗв и 24,0 мЗв соответственно [83]. Взяв за основу первое значение, можно видеть, что при $ERR = 0,3$ на 1 Гр/Зв избыточный преваленс катаракт для группы из «средних» работников превращается в 0,0093.

Согласно проведенному Hashemi H. et al, 2020 [84] мета-анализу преваленса катаракт по странам мира и глобально, объединенные значения фоновых уровней для этих нарушений составили для всех изменений:

17,2 %; для кортикальных катаракт: 8,1 %; для ядерных катаракт: 8,2 % и для PSCs: 2,2 %. Как радиогенные можно рассматривать, о чем указывалось выше, только кортикальные катаракты и PSCs [11], поэтому интересующий преваленс составит 10,3 %. Таким образом, для среднего работника ядерной индустрии прирост преваленса будет составлять 0,096 % сверх фонового уровня в 10,3 %, оценки и комментарии к чему, понятно, излишни.

Интерес представляет также аналогичный расчет ERR не на 1 Гр/Зв, а для малых доз – на 0,1 Гр/Зв. Условно приняв за корректную линейную беспороговую концепцию радиации для эпидемиологии, получим величину ERR для верхней границы малых доз в 0,03. Или – прибавку в 0,0096 % к фоновому уровню в 10,3%. Вряд ли такой прирост имеет практическую значимость и вообще может быть доказан, как и продемонстрированный нами ранее прирост смертности от всех раков для «среднего» работника ядерной индустрии (0,032 % от 100 тыс. работников за 10 лет занятости) [85]. Хотя для части некоторых когорт (Sellafield, Великобритания; ПО «Маяк») могут иметься группы со значительными кумулятивными дозами [83] и, следовательно, с повышенным уровнем рисков.

Исходя из сказанного, столь большой интерес к риску нарушений в хрусталике после лучевых воздействий в малых дозах не слишком понятен, равно как и «греть место» катаракт при профессиональном облучении, после злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения [3, 4] (и др.). Массовость соответствующих мировых обзоров демонстрирует, тем не менее, актуальность проблемы облучения хрусталика, которая с 2007 г. только нарастает (рис. 2).

Но невозможно сравнивать риски смертности от злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения с нарушениями в хрусталике и с катарактами, достаточно легко подвергающимися хирургической коррекции. Как сказано в документе [7]: «Почему фатальные и несмертельные последствия рассматриваются равным образом?» (‘Why fatal and non-fatal effects are being considered in similar fashion?’).

Тем не менее, основную роль в подобных рисках играет, по всей видимости, снижение профессиональной пригодности, поскольку искусственный хрусталик, все же, не натуральный, и он, как правило, слабо способен к аккомодации [86].

Заключение

В настоящем разделе ссылки, которые можно найти выше, за некоторыми исключениями, не приводятся.

Клетки хрусталика являются одними из наиболее радиочувствительных клеток организма, превышая по ключевым параметрам (например, по индукции двойных разрывов ДНК) даже лимфоциты. Лучевые нарушения в хрусталике могут наблюдаться при относительно небольших дозах радиации, в связи с чем в настоящее время ряд авторов приписывают данным эффектам не детерминированную, а стохастическую природу.

Несмотря на то, что нарушения в хрусталике не всегда отражаются на остроте зрения, а катаракты подвергаются успешной хирургической коррекции, при облучении различных профессиональных групп (медицинские рентгенологи и радиологи, стоматологи, промышленные радиографисты, работники ядерной индустрии, пилоты и космонавты) катарактогенные последствия расцениваются по важности сразу вслед за злокачественными новообразованиями и болезнями системы кровообращения, риски для которых могут носить фатальный характер. Насколько это оправданно, вопрос иной, и он дис-

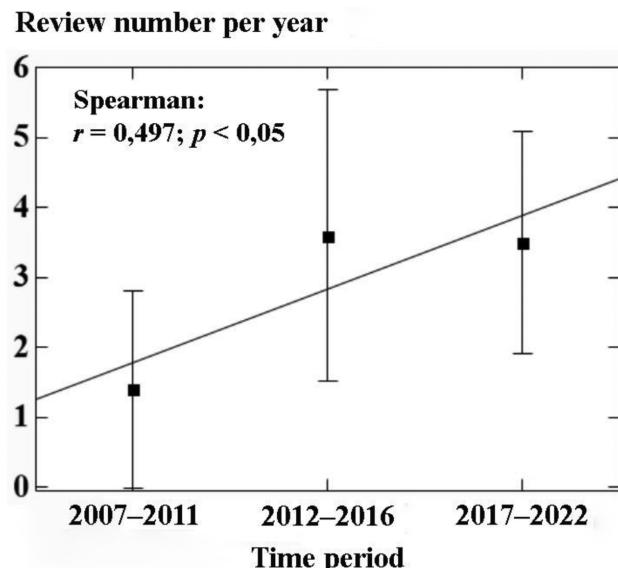


Рис. 2. Хронодинамика увеличения числа обзоров на тему радиационных нарушений в хрусталике по временным периодам порядка 4–5 лет. Представлены Mean \pm 95 % CI для числа обзоров за год в течение соответствующего периода. Коэффициент корреляции Спирмена рассчитан с помощью программы Statistica, ver. 10.

Fig. 2. Chronodynamics of the increase in the review number on the theme of radiation damage in the lens over time periods of the order of 4–5 years. Presented are Mean \pm 95 % CI for the review number per year during the respective period. The Spearman correlation coefficient was calculated using the program Statistica, ver. 10.

кутируется в ряде документов, но ситуация в области радиационной безопасности именно такова.

Не являются в данном плане исключением и работники ядерной индустрии; однако, как показало настоящее обзорное исследование, соответствующих работ на тему нарушений в хрусталике у названного контингента очень мало – углубленный поиск источников разными путями выявил всего 20 публикаций (1967–2021), причем некоторые дублируются, а часть – материал в монографиях. Анализ этих работ не выявил данных об эффектах малых доз (0,1 Гр для радиации с низкой ЛПЭ), что находится в рамках предыдущих заключений о *расчетном* пороге указанных эффектов при порядке 0,1 Гр [41] до 0,14 Гр [42] и 0,34–0,5 Гр [43] (несмотря на предположения о стохастичности, то есть беспороговости таких повреждений).

При проведении мета-анализа для ERR на 1 Гр/Зв применительно к лучевым нарушениям в хрусталике у работников ядерной индустрии значимыми по наличию необходимых данных оказались только три когорты: очень малая группа в американском исследовании работ-

ников процессинга трансуранных элементов [54], персонал ПО «Маяк» [58, 62, 63] и работники РОСАТОМа, ликвидаторы аварии на ЧАЭС [60, 61]. Выборка оказалась гомогенной, публикационное смещение было маловероятно, и, по результатам мета-анализа (Fixed effect model) ERR на 1 Гр/Зв составил 0,30 (95 % CI: 0,25; 0,35).

Ограничением данного мета-анализа является бедность выборки (всего три группы), хотя сформированная в настоящем исследовании база данных является, судя по всему, наиболее полной среди всех источников (обзоров и эпидемиологических публикаций). Сила представленного мета-анализа – в высоком качестве основных охваченных исследований, особенно для когорты ПО «Маяк», которая, вместе с когортой пострадавших от атомных бомбардировок (LSS), рассматривается как наиболее полно учитывающая радиационные и нерадиационные факторы, и потому как максимально пригодная для оценки эффектов конфаундеров и смещений (bias).

Наиболее важным вопросом является практическая значимость полученного ERR на 1 Гр/Зв. Ранее нами была проведена оценка средней накопленной за весь период занятости дозы внешнего облучения для работников ядерной индустрии как мировой профессиональной категории (1946–2010 гг.; 63 вариант из 18 стран); средняя и медианная дозы составили 31,1 мЗв и 24,0 мЗв соответственно [83]. Исходя из первого значения, расчет показал, что при ERR = 0,3 на 1 Гр/Зв избыточный преваленс катаракт для группы из «средних» работников превращается в 0,0093. Согласно проведенному Hashemi H. et al, 2020 [84] мета-анализу преваленса катаракт по странам мира и глобально, для потенциально радиогенных катаракт (кортикалных и PSCs) преваленс составляет 10,3 %. Таким образом, для группы из средних работников ядерной индустрии прирост преваленса равен 0,096 % сверх фонового уровня в 10,3 %. Подобный прирост вряд ли имеет практическую значимость и вряд ли может быть доказан, как это было показано нами ранее и для прироста смертности от всех раков для «средних» работников ядерной индустрии (0,032 % от 100 тыс. работников за 10 лет занятости) [85], хотя для некоторых когорт ('Sellafield', Великобритания, ПО «Маяк») могут иметься группы со значительными кумулятивными дозами [83] и, следовательно, с повышенным уровнем рисков.

Представляющаяся, на первый взгляд, малооправданной важность рисков катарактогенных нарушений в хрусталике у различных категорий радиационных работников может быть обусловлена тем, что основную роль здесь играет, по всей видимости, снижение профессиональной пригодности. Поскольку искусственный хрусталик, все же, не натуральный, и он, как правило, слабо способен к аккомодации [86].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 1998. V.148, No. 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
2. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. I. 'Level'. Annex C. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York, 1972. P. 173–186.
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Annals of the ICRP. Ed. Clement C.H. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. 325 p.
4. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and Moderate-Dose Non-Cancer Effects of Ionizing Radiation in Directly Exposed Individuals, Especially Circulatory and Ocular Diseases: A Review of the Epidemiology // Int. J. Radiat. Biol. 2021. V.97, No. 6. P. 782–803. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>.
5. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review // Med. Lav. 2020. V.111, No. 4. P. 269–284. <https://doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9045>.
6. Elmaraezy A., Morra M.E., Mohammed A.T., Al-Habaa A., Elgebaly A., Ghazy A.A., et al. Risk of Cataract among Interventional Cardiologists and Catheterization Lab Staff: A Systematic Review and Meta-Analysis // Catheter Cardiovasc Interv. Actions. 2017. V.90, No. 1. P. 1–9. doi: 10.1002/ccd.27114.
7. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of The Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Technical Report. Electric Power Research Institute (EPRI). Newburgh: NY, 2014. 142 p.

8. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., Graw J., Muirhead C.R., Edwards A.A., Cooper J. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent Studies // Radiat. Res. 2009. V.172, No. 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>.
9. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons Ltd, 2009. 421 p.
10. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V.93, No. 10. P. 1024–1034. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407>.
11. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies // Radiat. Environ. Biophys. 2013. V.52, No. 3. P. 303–319. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6>.
12. Thome C., Chambers D.B., Hooker A.M., Thompson J.W., Boreham D.R. Deterministic Effects to the Lens of the Eye Following Ionizing Radiation Exposure: Is there Evidence to Support a Reduction in Threshold Dose? // Health Phys. 2018. V.114, No. 3. P. 328–343. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000810>.
13. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy // Environ. Int. 2021. No. 146. P. 106213. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106213>.
14. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016. V.770, No. Pt. B. P. 238–261. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010>.
15. Hamada N., Azizova T.V., Little M.P. An Update on Effects of Ionizing Radiation Exposure on the Eye // Br. J. Radiol. 2020. V.93, No. 1115. P. 20190829. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190829>.
16. Averbeck D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology // Mutat. Res. 2018. No. 776. P. 46–69. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001>.
17. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease // J. Radiat. Res. 2014. V.55, No. 5. P. 831–846. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru036>.
18. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing // Radiat. Res. 2010. V.174, No. 6. P. 889–894. <https://doi.org/10.1667/RR1884.1>.
19. Rehani M.M., Vano E., Ciraj-Bjelac O., Kleiman N.J. Radiation and Cataract // Radiat. Prot. Dosimetry. 2011. V.147, No. 1–2. P. 300–304. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr299>.
20. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. Valentin J. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. 329 p.
21. Bannik K., Rossler U., Faus-Kessler T., Gomolka M., Hornhardt S., Dalke C. et al. Are Mouse Lens Epithelial Cells More Sensitive to γ -Irradiation than Lymphocytes? // Radiat. Environ. Biophys. 2013. V.52, No. 2. P. 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0451-8>.
22. Markiewicz E., Barnard S., Haines J., Coster M., van Geel O., Wu W. et al. Nonlinear Ionizing Radiation-induced Changes in Eye Lens Cell Proliferation, Cyclin D1 Expression and Lens Shape // Open Biol. 2015. V.5, No. 4. P. 150011. <https://doi.org/10.1098/rsob.150011>.
23. McCarron R.A., Barnard S.G.R., Babini G., Dalke C., Graw J., Leonardi S., et al. Radiation-Induced Lens Opacity and Cataractogenesis: a Lifetime Study Using Mice of Varying Genetic Backgrounds // Radiat. Res. 2022. V.197, No. 1. P. 57–66. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00266.1>.
24. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation // Int. J. Radiat. Biol. 2023. V.99, No. 2. P. 138–154. doi: 10.1080/09553002.2022.2074166.
25. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A Reanalysis of Atomic-Bomb Cataract Data, 2000–2002: a Threshold Analysis // Health Phys. 2006. No. 902. P. 154–160. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63>.
26. Laskowski L., Williams D., Seymour C., Mothersill C. Environmental and Industrial Developments in Radiation Cataractogenesis // Int. J. Radiat. Biol. 2020. No. 26. P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1767820>.
27. Cucinotta F.A., Manuel F.K., Jones J., Iszard G., Murrey J., Djojonegro B., Wear M. Space Radiation and Cataracts in Astronauts // Radiat. Res. 2001. V.156, No. 5. P. 460–466. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2001\)156\[0460:scracia\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)156[0460:scracia]2.0.co;2).
28. Rafnsson V., Olafsdottir E., Hrafinkelsson J., Sasaki H., Arnarsson A., Johannsson F. Cosmic Radiation Increases the Risk of Nuclear Cataract in Airline Pilots // Arch. Ophthalmol. 2005. V.123, No. 8. P. 1102–1105. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.8.1102>.
29. Klein B.E., Klein R., Linton K.L., Franke T. Diagnostic X-Ray Exposure and Lens Opacities: the Beaver Dam Eye Study // Am. J. Public Health. 1993. V.83, No. 4. P. 588–590. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.4.588>.
30. Klein B.E., Klein R.E., Moss S.E. Exposure to Diagnostic X-Rays and Incident Age-Related Eye Disease // Ophthalmic Epidemiol. 2000. V.7, No. 1. P. 61–65. [https://doi.org/10.1076/0928-6586\(200003\)711-2FT061](https://doi.org/10.1076/0928-6586(200003)711-2FT061).
31. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2019. V.63, No. 6. P. 786–794. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950>.
32. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure // BMC Cancer. 2012. No. 12. P. 157. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157>.
33. Shore R.E. Radiation Impacts on Human Health: Certain, Fuzzy, and Unknown // Health Physics. 2014. V.106, No. 2. P. 196–205. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000001>.
34. Shore R.E. Radiation and Cataract Risk: Impact of Recent Epidemiologic Studies on ICRP Judgments // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016. V.770, P. Pt. B. P. 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.06.006>.
35. Chylack L.T. Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., Leske M.C., Bullimore M.A., Bailey I.L., et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group // Arch. Ophthalmol. 1993. V.111, No. 6. P. 831–836. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090060119035>.
36. Merriam G.R.Jr., Focht E.F. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose // Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 1957. V.77, No. 5. P. 759–785.
37. Merriam G.R.Jr., Focht E.F. A Clinical and Experimental Study of the Effect of Single and Divided Doses of Radiation on Cataract Production // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1962. No. 60. P. 35–52.
38. Sparrow O.J.M., Bron A.J., Brown N.A., Ayliffe W., Hill A.R. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System // Int. Ophthalmol. 1986. V.9, No. 4. P. 207–225. <https://doi.org/10.1007/BF00137534>.
39. Klein B.E., Klein R., Linton K.L., Magli Y.L., Neider M.W. Assessment of Cataracts from Photographs in the Beaver Dam Eye Study // Ophthalmology. 1990. V.97, No. 11. P. 1428–1433. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32391-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32391-6).
40. Thylefors B., Chylack L.T. Jr., Konyama K., Sasaki K., Sperduto R., Taylor H.R., West S. A Simplified Cataract Grading System // Ophthalmic Epidemiol. 2002. V.9, No. 2. P. 83–95. <https://doi.org/110.1076/opep.9.2.83.1523>.
41. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold // Radiat. Res. 2007. V.168, No. 4. P. 404–408. <https://doi.org/10.1667/RR0928.1>.
42. Su Y., Wang Y., Yoshinaga S., Zhu W., Tokonami S., Zou J., et al. Lens Opacity Prevalence among the Residents in High Natural Background Radiation Area in Yangjiang, China // J. Radiat. Res. 2021. V.62, No. 1. P. 67–72. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa073>.
43. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergienko N.M., Chumak V.V., Vitte P.M., Medvedovsky C., et al. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure // Radiat. Res. 2007. V.167, No. 2. P. 233–243. <https://doi.org/10.1667/rr0298.1>.
44. Бекман И.Н. Ядерная индустрия: Курс лекций. М.: Изд-во МГУ, 2005. 867 с.
45. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Thun M.J., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman C., Schottenfeld D. New York: Oxford University Press, 2018. P. 227–248.
46. Breuer F., Strambi E. Evaluation and Rational Recording of Irradiation Doses of Nuclear Workers // Minerva Fisiconucl. 1966. V.10, No. 2. P. 165–170 (In Italian.).
47. IARC 1994. IARC Study Group on Cancer Risks among Nuclear Industry Workers. Direct Estimates of Cancer Mortality Due to Low Doses of Ionising Radiation: an International Study. IARC Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers // Lancet. 1994. V.344, No. 8929. P. 1039–1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91706-X).
48. Voelz G.L. Eye-Survey Study of Nuclear-Reactor Workers // J. Occup. Med. 1967. V.9, No. 6. P. 286–292.
49. Griffith T.P., Pirie A., Vaughan J. Possible Cataractogenic Effect of Radionuclides Deposited Within the Eye from the Blood Stream // Br. J. Ophthalmol. 1985. V.69, No. 3. P. 219–227. <https://doi.org/10.1136/bjo.69.3.219>.
50. Михайлова Т.Н., Виноградова М.В. О формировании лучевой и инволюционной катаракт у человека при радиационном воздействии // Вестник офтальмологии. 1992. Т.108, № 1. С. 40–48.

51. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Sumina M.V., Doshchenko V.N. Occupational Diseases from Radiation Exposure at the First Nuclear Plant in the USSR // *Sci. Total Environ.* 1994. V.142, No. 1–2. P. 9–17. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90067-1).
52. Гуськова А.К. 50 лет атомной промышленности России – глазами врача // Атомная энергия. 1999. Т.87, № 6. С. 479–485.
53. Гуськова А.К. Атомная отрасль страны глазами врача. М.: Реальное Время, 2004. 240 с.
54. Jacobson B.S. Cataracts in Retired Actinide-Exposed Radiation Workers // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2005. V.113, No. 1. P. 123–125. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch427>.
55. Muksinova K., Kirillova E.N., Zakharova M.L., et al. A Repository of Bio-Specimens from Mayak Workers Exposed to Protracted Radiation // *Health Phys.* 2006. V.90, No. 3. P. 263–265. <https://doi.org/10.1097/01.HPR.0000175441.68227.FF>.
56. Окладникова Н.Д., Сумина М.В., Пестерникова В.С., Азизова Т.В., Кабашева Н.Я. Отдаленные последствия внешнего γ -облучения по результатам наблюдения за персоналом первого в стране предприятия атомной промышленности // Клин. медицина. 2007. Т.85, № 10. С. 21–26.
57. Okladnikova N.D., Sumina M.V., Pesternikova V.S. Long-Term Effects of External γ -Irradiation Based on the Results of Monitoring the Personnel of the Country» First Nuclear Industry Enterprise // *Wedge. the Medicine.* 2007. No. 10. P. 21–26.
58. Azizova T.V., Bragin E.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk of Cataract Incidence in a Cohort of Mayak PA Workers Following Chronic Occupational Radiation Exposure // *PLoS One.* 2016. V.11, No. 10. P. e0164357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164357>.
59. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Заболеваемость катарактой в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Офтальмология. 2016. Т.13, № 2. С. 115–121. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133257-63>.
60. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Капитонова Н.В. и др. Риск развития катаракты в условиях острого и хронического облучения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т.12, № 4. С. 678–684.
61. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Зиятдинов М.Н. Риск развития радиационной катаракты у работников атомной промышленности – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и риск. 2019. Т.28, № 1. С. 37–46. <https://doi.org/10.21870/0131-3878/2019-28-1-37-46>.
62. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Риск заболеваемости старческой катарактой у работников предприятия атомной промышленности // Вестник офтальмологии. 2017. Т.133, № 2. С. 57–63. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133257-63>.
63. Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 4. С. 15–21. <https://doi.org/10.12737/article-5b83b0430902e8.35861647>.
64. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation // *Eur. J. Epidemiol.* 2018. V.33, No. 12. P. 1193–204. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4>.
65. Азизова Т.В., Хамада Н., Григорьева Е.С., Брагин Е.В. Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 4. С. 48–57. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57>.
66. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., et al. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation Over Prolonged Periods // *Radiat. Environ. Biophys.* 2019. V.58, No. 2. P. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0>.
67. Казымбет П.К., Джанбаев Д.Д., Сайфуллина Е.А., Кашикбаев Е.Т., Ибраева Д.С., Хусайн Ш.К. Оценка риска соматических заболеваний в когорте работников урановой промышленности, подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Сообщение II // Наука и Здравоохранение. 2019. Т.21, № 5. С. 81–87.
68. Park S., Lee D.N., Jin Y.W., et al. Non-Cancer Disease Prevalence and Association with Occupational Radiation Exposure among Korean Radiation Workers // *Sci. Rep.* 2021. V.11, No. 1. P. 22415. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01875-2>.
69. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58, № 2. С. 5–21.
70. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Конъюнктурный подход и понятие о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 5. С. 33–40. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40>.
71. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2016. V.39, No. 2. P. 151–160. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z>.
72. Chodick G., Bekiroglu N., Hauptmann M., Alexander B.H., Freedman D.M., Doody M.M., et al. Risk of Cataract after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation: a 20-Year Prospective Cohort Study among US Radiologic Technologists // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V.168, No. 6. P. 620–631. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn171>.
73. Milacic S. Risk of Occupational Radiation-Induced Cataract in Medical Workers // *Med. Lav.* 2009. V.100, No. 3. P. 178–186.
74. Rajabi A.B., Noohi F., Hashemi H., et al. Ionizing Radiation-Induced Cataract in Interventional Cardiology Staff // *Res. Cardiovasc. Med.* 2015. V.4, No. 1. P. e25148. <https://doi.org/10.5812/cardiovasc-med.25148>.
75. Andreassi M.G., Piccaluga E., Guagliumi G., Del Greco M., Gaita F., Picano E. Occupational Health Risks in Cardiac Catheterization Laboratory Workers // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016. V.9, No. 4. P. e003273. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.115.003273>.
76. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F., Ning Li., Liu J. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers // *Occup. Environ. Med.* 2015. V.72, No. 9. P. 640–647. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772>.
77. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. V.177, No. 3. P. 229–243. <https://doi.org/10.1667/RR2629.1>.
78. Anderson J.L., Bertke S.J., Yiin J., Kelly-Reif K., Daniels R.D. Ischaemic Heart and Cerebrovascular Disease Mortality in Uranium Enrichment Workers // *Occup. Environ. Med.* 2020. V.78, No. 2. P. 105–111. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106423>.
79. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement // *PLoS Med.* 2009. V.6, No. 7. P. e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
80. Омельяновский В.В., Авксентьев А.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. 28 с.
81. Little M.P. Radiation and Circulatory Disease // *Mutat Res.* 2016. V.770, No. Pt B. P. 299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>.
82. Bernstein J., Dauer L., Dauer Z., Hoel D., Woloschak G. Cardiovascular Risk from Low Dose Radiation Exposure: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Technical Report // EPRI. 2020. 144 p. <https://www.epricom/research/products/000000003002018408>.
83. Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т.62, № 3. С. 227–239. <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>.
84. Hashemi H., Pakzad R., Yekta A., et al. Global and Regional Prevalence of Age-Related Cataract: a Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis // *Eye.* 2020. V.34, No. 8. P. 1357–1370. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0806-3>.
85. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // Медицина катастроф. 2021. № 3. С. 34–41. <https://doi.org/10.33266/2070-2070-2021-3-34-41>.
86. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. No 5. P. CD009667. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2>.

REFERENCES

1. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1998;148;6:564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
2. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. I. ‘Level’. Annex C. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York, 1972. P. 173–186.
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. *Annals of the ICRP.* Ed. Clement C.H. Amsterdam – New York, Elsevier, 2012. 325 p.
4. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and Moderate-Dose Non-Cancer Effects of Ionizing Radiation in Directly Exposed Individuals, Especially Circulatory and Ocular Diseases: A Review of the Epidemiological Evidence. *Radiat. Environ. Biophys.* 2019;58:1–14. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-00787-0>.

- ology. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97:6:782–803. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>.
5. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review. *Med. Lav.* 2020;111:4:269–284. <https://doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9045>.
 6. Elmaraezy A., Morra M.E., Mohammed A.T., Al-Habaa A., Elgebaly A., Ghazy A.A., et al. Risk of Cataract among Interventional Cardiologists and Catheterization Lab Staff: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc. Interv. Actions.* 2017;90:1:1–9. doi: 10.1002/ccd.27114.
 7. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of The Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Technical Report. Electric Power Research Institute (EPRI). Newburgh, NY, 2014. 142 p.
 8. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., Graw J., Muirhead C.R., Edwards A.A., Cooper J. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent Studies. *Radiat. Res.* 2009;172:1:1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>.
 9. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons Ltd, 2009. 421 p.
 10. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017;93:10:1024–1034. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407>.
 11. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52:3:303–319. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6>.
 12. Thome C., Chambers D.B., Hooker A.M., Thompson J.W., Boreham D.R. Deterministic Effects to the Lens of the Eye Following Ionizing Radiation Exposure: Is there Evidence to Support a Reduction in Threshold Dose? *Health Phys.* 2018;114:3:328–343. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000810>.
 13. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy. *Environ. Int.* 2021;146:106213. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106213>.
 14. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016;770:Pt. B:238–261. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010>.
 15. Hamada N., Azizova T.V., Little M.P. An Update on Effects of Ionizing Radiation Exposure on the Eye. *Br. J. Radiol.* 2020;93:1115:20190829. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190829>.
 16. Averbeck D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology. *Mutat. Res.* 2018;776:46–69. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001>.
 17. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease. *J. Radiat. Res.* 2014;55:5:831–846. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru036>.
 18. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing. *Radiat. Res.* 2010;174:6:889–894. <https://doi.org/10.1667/RR1884.1>.
 19. Rehani M.M., Vano E., Ciraj-Bjelac O., Kleiman N.J. Radiation and Cataract. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2011;147:1–2:300–304. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr299>.
 20. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. Ed. Valentin J. Amsterdam – New York, Elsevier, 2007. 329 p.
 21. Bannik K., Rossler U., Faus-Kessler T., Gomolka M., Hornhardt S., Dalke C., et al. Are Mouse Lens Epithelial Cells More Sensitive to γ -Irradiation than Lymphocytes? *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52:2:279–286. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0451-8>.
 22. Markiewicz E., Barnard S., Haines J., Coster M., van Geel O., Wu W., et al. Nonlinear Ionizing Radiation-induced Changes in Eye Lens Cell Proliferation, Cyclin D1 Expression and Lens Shape. *Open Biol.* 2015;5:4:150011. <https://doi.org/10.1098/rsob.150011>.
 23. McCarron R.A., Barnard S.G.R., Babini G., Dalke C., Graw J., Leonardi S., et al. Radiation-Induced Lens Opacity and Cataractogenesis: a Lifetime Study Using Mice of Varying Genetic Backgrounds. *Radiat. Res.* 2022;197:1:57–66. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00266.1>.
 24. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2023;99:2:138–154. doi: 10.1080/09553002.2022.2074166.
 25. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A Reanalysis of Atomic-Bomb Cataract Data, 2000–2002: a Threshold Analysis. *Health Phys.* 2006;90:2:154–160. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63>.
 26. Laskowski L., Williams D., Seymour C., Mothersill C. Environmental and Industrial Developments in Radiation Cataractogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;26:1–9. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1767820>.
 27. Cucinotta F.A., Manuel F.K., Jones J., Iszard G., Murrey J., Djajonegro B., Wear M. Space Radiation and Cataracts in Astronauts. *Radiat. Res.* 2001;156:5:460–466. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2001\)156\[0460:scia\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)156[0460:scia]2.0.co;2).
 28. Rafnsson V., Olafsdottir E., Hrafnkelsson J., Sasaki H., Arnarsson A., Johansson F. Cosmic Radiation Increases the Risk of Nuclear Cataract in Airline Pilots. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123:8:1102–1105. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.8.1102>.
 29. Klein B.E., Klein R., Linton K.L., Franke T. Diagnostic X-Ray Exposure and Lens Opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Public Health.* 1993;83:4:588–590. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.4.588>.
 30. Klein B.E., Klein R.E., Moss S.E. Exposure to Diagnostic X-Rays and Incident Age-Related Eye Disease. *Ophthalmic Epidemiol.* 2000;7:1:61–65. [https://doi.org/10.1076/0928-6586\(200003\)711-2FT061](https://doi.org/10.1076/0928-6586(200003)711-2FT061).
 31. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2019;63:6:786–794. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950>.
 32. Picane E., Vane E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure. *BMC Cancer.* 2012;12:157. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157>.
 33. Shore R.E. Radiation Impacts on Human Health: Certain, Fuzzy, and Unknown. *Health Physics.* 2014;106:2:196–205. <https://doi.org/10.1097/hp.0000000000000021>.
 34. Shore R.E. Radiation and Cataract Risk: Impact of Recent Epidemiologic Studies on ICRP Judgments. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016;770:Pt. B:231–237. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.06.006>.
 35. Chylack L.T. Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., Leske M.C., Bullimore M.A., Bailey I.L., et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:6:831–836. <https://doi.org/10.1001/archophth.1993.01090060119035>.
 36. Merriam G.R.Jr., Focht E.F. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1957;77:5:759–785.
 37. Merriam G.R.Jr., Focht E.F. A Clinical and Experimental Study of the Effect of Single and Divided Doses of Radiation on Cataract Production. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1962;60:35–52.
 38. Sparrow O.J.M., Bron A.J., Brown N.A., Ayliffe W., Hill A.R. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System. *Int. Ophthalmol.* 1986;9;4:207–225. <https://doi.org/10.1007/BF00137534>.
 39. Klein B.E., Klein R., Linton K.L., Magli Y.L., Neider M.W. Assessment of Cataracts from Photographs in the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1990;97:11:1428–1433. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32391-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32391-6).
 40. Thylefors B., Chylack L.T. Jr., Konyama K., Sasaki K., Sperduto R., Taylor H.R., West S. A Simplified Cataract Grading System. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:2:83–95. <https://doi.org/110.1076/opep.9.2.83.1523>.
 41. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold. *Radiat. Res.* 2007;168:4:404–408. <https://doi.org/10.1667/RR0928.1>.
 42. Su Y., Wang Y., Yoshinaga S., Zhu W., Tokonami S., Zou J., et al. Lens Opacity Prevalence among the Residents in High Natural Background Radiation Area in Yangjiang, China. *J. Radiat. Res.* 2021;62:1:67–72. <https://doi.org/10.1093/jrr/raaa073>.
 43. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M., Chumak V.V., Vitte P.M., Medvedovsky C., et al. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure. *Radiat. Res.* 2007;167:2:233–243. <https://doi.org/10.1667/rr0298.1>.
 44. Bekman I.N. *Yadernaya Industriya = Nuclear industry. Lecture Course.* Moscow Publ., 2005. 867 p. (In Russ.).
 45. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation. Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Thun M.J., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman C., Schottenfeld D. New York, Oxford University Press, 2018. P. 227–248.
 46. Breuer F., Strambi E. Evaluation and Rational Recording of Irradiation Doses of Nuclear Workers. *Minerva Fisiconcl.* 1966;10;2:165–170 (In Italian.).
 47. IARC 1994. IARC Study Group on Cancer Risks among Nuclear Industry Workers. Direct Estimates of Cancer Mortality Due to Low Doses of Ionising Radiation: an International Study. IARC Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers. *Lancet.* 1994;344;8929:1039–1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91706-X).
 48. Voelz G.L. Eye-Survey Study of Nuclear-Reactor Workers. *J. Occup. Med.* 1967;9;6:286–292.

49. Griffith T.P., Pirie A., Vaughan J. Possible Cataractogenic Effect of Radionuclides Deposited Within the Eye from the Blood Stream. *Br. J. Ophthalmol.* 1985;69:3:219–227. <https://doi.org/10.1136/bjo.69.3.219>.
50. Mikhaylina T.N., Vinogradova M.V. Formation of Radiation and Involution Cataracts in Man Exposed to Radiation. *Vestnik Oftalmologii* = The Russian Annals of Ophthalmology. 1992;108:1:40–44 (In Russ.).
51. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Sumina M.V., Doshchenko V.N. Occupational Diseases from Radiation Exposure at the First Nuclear Plant in the USSR. *Sci. Total Environ.* 1994;142:1:2–9–17. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90067-1).
52. Guskova A.K. 50 Years of the Nuclear Industry in Russia – Through the Eyes of a Doctor. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 1999;87:6:479–485 (In Russ.).
53. Guskova A. *Atomnaya Otrazh Strany Glazami Vracha* = Atomic Industry: Medical View. Moscow Publ., 2003. 240 p. (In Russ.).
54. Jacobson B.S. Cataracts in Retired Actinide-Exposed Radiation Workers. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2005;113:1:123–125. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch427>.
55. Muksinova K., Kirillova E.N., Zakharova M.L., et al. A Repository of Bio-Specimens from Mayak Workers Exposed to Protracted Radiation. *Health Phys.* 2006;90:3:263–265. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000175441.68227.ff>.
56. Okladnikova N.D., Sumina M.V., Pesternikova V.S., Azizova T.V., Kabanova N.Ya. Long-Term Consequences of External Y-Radiation According to the Results of the Observation of the Personnel of the First Atomic Industry in the Country. *Klinicheskaya Meditsina* = Clinical Medicine. 2007;85:10:21–26 (In Russ.).
57. Okladnikova N.D., Sumina M.V., Pesternikova V.S. Long-Term Effects of External γ -Irradiation Based on the Results of Monitoring the Personnel of the Country's First Nuclear Industry Enterprise. *Wedge. the Medicine*. 2007;10:21–26.
58. Azizova T.V., Bragin E.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk of Cataract Incidence in a Cohort of Mayak PA Workers Following Chronic Occupational Radiation Exposure. *PLoS One*. 2016;11;10:e0164357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164357>.
59. Bragin Ye.V., Azizova T.V., Bannikova M.V. Cataract Incidence in the Cohort of Occupationally Exposed Workers. *Oftalmologiya* = Ophthalmology in Russia. 2016;13;2:115–121. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133257-63> (In Russ.).
60. Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Kapitonova N.V., et al. Risk of Cataract in the Context of Acute and Chronic Exposure. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal* = Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2016;12;4:678–684. (In Russ.).
61. Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Prohorova O.N., Ziyatdinov M.N. The Incidence of Cataracts and the Radiation Risk of their Occurrence in Liquidators of the Chernobyl Accident, Workers in the Nuclear Industry. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2019;28:1:37–46. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-1-37-46>. (In Russ.).
62. Bragin Ye.V., Azizova T.V., Bannikova M.V. Risk of Senile Cataract among Nuclear Industry Workers. *Vestnik oftalmologii* = The Russian Annals of Ophthalmology. 2017;133:2:57–63. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133257-63> (In Russ.).
63. Azizova T.V., Bragin Ye.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63;4:15–21. <https://doi.org/10.12737/article-5b83b0430902e8.35861647> (In Russ.).
64. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. *Eur. J. Epidemiol.* 2018;33;12:1193–204. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4>.
65. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva Ye.S., Bragin Ye.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;4:48–57. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57> (In Russ.).
66. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., et al. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation Over Prolonged Periods. *Radiat. Environ. Biophys.* 2019;58;2:139–49. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0>.
67. Kazymbet P.K., Dzhanabayev D.D., Sayfulina Ye.A., Kashkinbayev Ye.T., Ibrayeva D.S., Khusain Sh.K. Risk Assessment of Somatic Diseases in the Cohort of Uranium Industry Workers Exposed to Radiation in Small Doses. Message II. *Nauka i Zdravookhraneniye* = Science & Healthcare. 2019;21;5:81–87 (In Russ.).
68. Park S., Lee D.N., Jin Y.W., et al. Non-Cancer Disease Prevalence and Association with Occupational Radiation Exposure among Korean Radiation Workers. *Sci. Rep.* 2021;11;1:22415. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01875-2>.
69. Kotterov A.N. From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and Its Experimental and Epidemiological Basing. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:5–21 (In Russ.).
70. Kotterov A.N., Vaynsht A.A. Conjunctural Approach to the Concept of Low Dose Radiation Range with Low LET in Foreign Review Sources: no Changes for 18 Years. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;5:33–40. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40> (In Russ.).
71. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016;39;2:151–160. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z>.
72. Chodick G., Bekiroglu N., Hauptmann M., Alexander B.H., Freedman D.M., Doody M.M., et al. Risk of Cataract after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation: a 20-Year Prospective Cohort Study among US Radiologic Technologists. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168;6:620–631. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn171>.
73. Milacic S. Risk of Occupational Radiation-Induced Cataract in Medical Workers. *Med. Lav.* 2009;100;3:178–86.
74. Rajabi A.B., Noohi F., Hashemi H., et al. Ionizing Radiation-Induced Cataract in Interventional Cardiology Staff. *Res. Cardiovasc. Med.* 2015;4;1:e25148. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.25148>.
75. Andreassi M.G., Piccaluga E., Guagliumi G., Del Greco M., Gaita F., Picano E. Occupational Health Risks in Cardiac Catheterization Laboratory Workers. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9;4:e003273. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.115.003273>.
76. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F., Ning Li., Liu J. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers. *Occup. Environ. Med.* 2015;72;9:640–647. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772>.
77. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* 2012;177;3:229–243. <https://doi.org/10.1667/RR2629.1>.
78. Anderson J.L., Bertke S.J., Yiin J., Kelly-Reif K., Daniels R.D. Ischaemic Heart and Cerebrovascular Disease Mortality in Uranium Enrichment Workers. *Occup. Environ. Med.* 2020;78;2:105–111. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106423>.
79. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6;7:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
80. Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyayeva V.K. *Metodicheskiye Rekomendatsii po Provedeniyu Meta-Analiza* = Guidelines for Conducting a Meta-Analysis. Moscow Publ., 2017. 28 p. (In Russ.).
81. Little M.P. Radiation and Circulatory Disease. *Mutat Res.* 2016;770;Pt B:299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>.
82. Bernstein J., Dauer L., Dauer Z., Hoel D., Woloschak G. Cardiovascular Risk from Low Dose Radiation Exposure: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Technical Report. EPRI. 2020;144. <https://www.epri.com/research/products/000000003002018408>.
83. Kotterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average Accumulated Radiation Doses for World Nuclear Workers: Low Doses, Low Effects. Comparison with Doses for Medical Radiologists. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62;3:227–239. <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043> (In Russ.).
84. Hashemi H., Pakzad R., Yekta A., et al. Global and Regional Prevalence of Age-Related Cataract: a Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Eye*. 2020;34;8:1357–1370. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0806-3>.
85. Kotterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the Risk of Mortality from Solid Cancers after Radiation Incidents and Occupational Exposures. *Meditina katastrof* = Disaster Medicine. 2021;3:34–41. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41> (In Russ.).
86. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;5:CD009667. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена по бюджетной теме НИР ФМБА России и не поддерживалась никакими иными источниками финансирования.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out on the budget topic of the research of the FMBA of Russia and was not supported by any other sources of funding.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.В. Румянцева, Т.В. Азизова, М.В. Банникова

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В КОГОРТЕ ЖЕНЩИН, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Анна Валерьевна Румянцева, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка показателей заболеваемости (ПЗ) злокачественными новообразованиями женских половых органов (ЗНО ЖПО) у женщин, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, в зависимости от радиационных и нерадиационных факторов.

Материал и методы: Объектом исследования являлась когорта женщин, работавших на ПО «Маяк» с 1948–1982 гг. и наблюдавшиеся до 31 декабря 2018 гг. В период профессиональной деятельности все женщины подвергались хроническому облучению.

Результаты: Диагноз ЗНО ЖПО у 83,6 % женщин был впервые установлен в возрасте старше 50 лет. В период 1991–2010 гг. было зарегистрировано более 50 % случаев ЗНО ЖПО. Стандартизованные показатели (СП) ЗНО ЖПО изменялись в зависимости от календарного периода, достигая наибольшего значения в период 1996 – 2005 гг. Анализ динамики СП заболеваемости ЗНО ЖПО выявил статистически значимую тенденцию роста заболеваемости к концу периода наблюдения ($R^2=0,67, p=0,03$). Ежегодный прирост заболеваемости ЗНО ЖПО отмечался в среднем на 1,0 % (95 % ДИ 0,3–1,6). ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления диагноза ЗНО ЖПО был зарегистрирован эндометриоз. Стандартизованные ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в матке дозе 0,2–0,5 Гр и более 0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе.

В структуре ЗНО ЖПО первое место занимали ЗНО тела матки. В период менопаузы было зарегистрировано более 90 % случаев ЗНО тела матки. СП заболеваемости ЗНО тела матки у женщин изучаемой когорты составил $0,37 \pm 0,05$. Уменьшение СП заболеваемости ЗНО тела матки приходилось на период 1986–1995 гг. Динамика СП заболеваемости ЗНО тела матки, выполненная на основе сплайн-регрессии, показывает ежегодный прирост СП в среднем на 0,9 % (95 % ДИ 0,7–2,5). Анализ обнаружил тенденцию роста СП заболеваемости ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин ($R^2=0,46, p=0,16$). Стандартизованные ПЗ ЗНО тела матки были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления диагноза ЗНО тела матки был зарегистрирован эндометриоз. Стандартизованные ПЗ ЗНО тела матки были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в матке дозе более 0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе.

Заключение: ПЗ ЗНО ЖПО зависит как от известных нерадиационных факторов (возраст, календарный период, наличие эндометриоза), так и от суммарной поглощенной в матке дозы профессионального хронического облучения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, женские половые органы, работницы производственного объединения «Маяк», профессиональное облучение, показатели заболеваемости

Для цитирования: Румянцева А.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в когорте женщин, подвергшихся профессиональному облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 33–38. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-33-38

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-33-38

A.V. Rumyantseva, T.V. Azizova, M.V. Bannikova

Incidence Rates of Malignant Neoplasms of Female Genital Organs in the Cohort of Females Occupationally Exposed to Ionizing Radiation

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: A.V. Rumyantseva, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: To assess the association of incidence rates of malignant neoplasms of female genital organs (MNs of FGO) in women who were chronically occupationally exposed to ionizing radiation (IR) with radiation and non-radiation factors.

Material and methods: To perform the study, the cohort of females employed at the Mayak PA during 1948–1982 and followed up until 31 December 2018 was considered. All members of the considered cohort were chronically exposed to IR.

Results: 83,6 % of females were first diagnosed with a MN of FGO at age after 50 years. More than 50 % of MNs of FGO were reported during 1991–2010. Standardized rates of MNs FGO varied with the calendar period with the highest rates observed during 1996–2005. The analysis of the variation of the standardized rates with time demonstrated a significant tendency to increase by the end of the follow-up ($R^2=0,67, p=0,03$). The incidence rates of MNs of FGO on average increased annually by 1,0 % (95 % CI 0,3–1,6). The standardized rates of MNs of FGO were significantly higher in females who had been diagnosed with endometriosis prior to MNs of FGO. The standardized rates of MNs of FGO were significantly higher in females externally exposed to gamma-rays at uterus absorbed dose of 0,2–0,5 Gy and above 0,5 Gy compared to females who had been exposed at lower doses.

MNs of the uterine body were the most common among total MNs of FGO. More than 90 % of MNs of the uterine body were registered during menopause. The standardized rate of MNs of the uterine body in females of the study cohort was 0.37 ± 0.05 . The decrease in the standardized rate of the MNs of the uterine body was observed in 1986–1995 calendar period. The spline regression analysis of the variation of the standardized rate of MNs of the uterine body demonstrated the annual increment by 0.9 % (95 % CI 0.7–2.5) on average. The analysis demonstrated a tendency of the standardized rate of MNs of the uterine body to increase in the study cohort of females ($R^2=0.46$, $p=0.16$). The standardized rates of MNs of the uterine body were significantly higher in females who had been diagnosed with endometriosis prior to MNs of the uterine body. Standardized rates of MNs of the uterine body were significantly higher in females externally exposed to gamma rays at the cumulative uterus absorbed dose above 0.5 Gy compared to females exposed at lower doses. **Conclusion:** MNs of FGO were associated with both known non-radiation factors (age, calendar period, endometriosis) and the cumulative uterus absorbed dose from chronic occupational exposure to ionizing radiation.

Keywords: malignant neoplasms, female genital organs, female workers of the Mayak production association, occupational ionizing radiation exposure, incidence rates

For citation: Rumyantseva AV, Azizova TV, Bannikova MV. Incidence Rates of Malignant Neoplasms of Female Genital Organs in the Cohort of Females Occupationally Exposed to Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):33–38. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-33-38

Введение

Во всем мире в течение последних десятилетий отмечается тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) [1].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения наибольший удельный вес имеют ЗНО женских половых органов (ЖПО) [2].

Основными локализациями в структуре заболеваемости ЗНО ЖПО являются рак тела и шейки матки, а также яичников [3].

Показано, что существенный вклад в развитие ЗНО матки вносят такие факторы риска (ФР), как возраст, эндокринные нарушения, гиперпластические процессы эндометрия, маточные кровотечения, миома матки, наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение [4].

ЗНО шейки матки относятся к опухолям визуальной локализации и развиваются, в основном, у женщин среднего возраста 35–55 лет. Значимыми ФР в развитии ЗНО шейки матки, по данным ВОЗ, являются инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, длительное использование оральных контрацептивов, хламидийная инфекция, курение, семейный анамнез и избыточный вес [5, 6].

Основными ФР развития ЗНО яичника являются раннее менархе, поздняя менопауза, нереализованная детородная функция, бесплодие, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе, ожирение, мутации в генах BRCA1 и BRCA2, BRCA1/2, семейный анамнез, курение, употребление алкоголя [7].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях, проведенных среди различных групп лиц, подвергшихся лучевой терапии, профессиональному облучению, облучению при испытании атомного оружия, в результате аварии на АЭС и других ядерных установках и, наконец, при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки, показано, что ионизирующее излучение повышает риск заболеваемости и смертности от солидных раков, включая ЗНО ЖПО [8].

Целью данного исследования являлась оценка показателей заболеваемости (ПЗ) ЗНО ЖПО у женщин, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, в зависимости от радиационных и нерадиационных факторов.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в когорте женщин (5689 человек), начавших свою трудовую деятель-

ность на первом в России ядерном комплексе (в дальнейшем – производственное объединение (ПО) «Маяк») оборонного назначения в период 1948–1982 гг. и наблюдавшиеся до 31 декабря 2018 гг. Все женщины во время профессионально-производственной деятельности подвергались хроническому облучению. В настоящем исследовании использованы дозы профессионального облучения «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2013» [9]. Дозы внешнего гамма-излучения были оценены для всех женщин изучаемой когорты. Средняя доза внешнего гамма-излучения в матке составила 0.34 ± 0.01 Гр (здесь, и далее \pm стандартная погрешность) (минимум – 0 Гр, максимум – 4,62 Гр, медиана – 0,11 Гр); средняя доза внешнего гамма-излучения в яичниках – 0.34 ± 0.01 Гр (минимум – 0 Гр, максимум – 4,79 Гр, медиана – 0,11 Гр).

Следует отметить, что 95 % женщин начали свою профессиональную деятельность на ПО «Маяк» в фертильном возрасте с 18 до 45 лет (средний возраст – 28.7 ± 7.7 лет). Подробная описательная характеристика изучаемой когорты женщин была опубликована ранее [10].

В структуре хронической заболеваемости женщин изучаемой когорты ЗНО составили 3,1 %, а в структуре заболеваемости ЗНО доля ЗНО ЖПО была 11,5 %.

По состоянию на 31 декабря 2018 г. на основе медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [11] были идентифицированы 134 женщины с подтвержденным диагнозом ЗНО ЖПО; всего 139 случаев ЗНО ЖПО, так как у пяти женщин были зарегистрированы первично-множественные ЗНО ЖПО (у двух женщин ЗНО шейки матки и ЗНО тела матки; у двух женщин ЗНО вульвы, ЗНО тела матки и ЗНО большой срамной губы; у одной женщины ЗНО тела матки и ЗНО яичника).

Возраст на момент установления диагноза ЗНО ЖПО варьировал от 33 до 89 лет; средний возраст составил 62.12 ± 11.67 лет.

Диагноз ЗНО ЖПО был установлен на основании жалоб, гинекологического осмотра, ультразвукового исследования, кольпоскопического обследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, цитологического и гистологического исследования [12].

ЗНО ЖПО в 131 случае (94,2 %) были подтверждены при гистологическом исследовании.

Среди женщин с ЗНО ЖПО средняя поглощенная в матке доза внешнего гамма-излучения составила 0.38 ± 0.05 Гр (минимум – 0 Гр, максимум – 2,86 Гр, медиана – 0,09 Гр); средняя поглощенная в яичнике доза внешнего гамма-излучения – составила 0.39 ± 0.05 Гр (минимум – 0 Гр, максимум – 2,87 Гр, медиана – 0,09 Гр).

Рассчитаны «грубые» и стандартизованные показатели (СП) заболеваемости ЗНО ЖПО (коды: C53, C54,

C56, C57.0, C57.7 МКБ-10). Стандартизация показателей была выполнена косвенным методом с использованием в качестве внутреннего стандарта повозрастного распределения женщин изучаемой когорты [13]. ПЗ рассчитывали на 1000 человеко-лет наблюдения. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента [14]; различия считали значимыми при $p < 0,05$. Анализ динамики СП заболеваемости был выполнен с помощью сплайн-регрессии [15].

Результаты и обсуждение

Результаты анализа ПЗ (здесь и далее на 1000 человеко-лет наблюдения) ЗНО ЖПО в изучаемой когорте женщин в зависимости от достигнутого возраста на момент установления диагноза представлены в табл. 1.

Таблица 1

ПЗ ЗНО ЖПО в изучаемой когорте женщин в зависимости от достигнутого возраста на момент установления диагноза

Incidence rate of MN of FGO in the study female cohort by attained age at diagnosis

Возраст на момент установления диагноза, лет	Число случаев	Число человеко-лет наблюдения	ПЗ («Грубый» показатель)
< 50	22	90197	0,24 ± 0,05
50 – 59	35	34123	1,03 ± 0,17
60 – 69	43	27851	1,54 ± 0,24*
> 70	34	25070	1,36 ± 0,23*
Вся когорта	134	177241	0,76 ± 0,07 (0,76 ± 0,07)

Примечание: * – значимые различия по сравнению с предыдущим возрастом

Как видно из табл. 1, у 83,6 % женщин диагноз ЗНО ЖПО впервые установлен в возрасте старше 50 лет. «Грубый» ПЗ ЗНО ЖПО повышался с увеличением достигнутого возраста; наиболее высокие показатели выявлены в группе женщин 60–69 лет ($p < 0,05$). СП заболеваемости ЗНО ЖПО в изучаемой когорте женщин составил $0,76 \pm 0,07$.

Следует отметить, что более 50 % случаев ЗНО ЖПО были зарегистрированы в период 1991–2010 гг., что обусловлено достигнутым возрастом женщин изучаемой когорты.

Динамика ПЗ ЗНО ЖПО в изучаемой когорте женщин за весь период наблюдения (1948–2018 гг.) представлена на рис. 1.

Как видно из данных представленных на рис. 1, «грубые» ПЗ ЗНО ЖПО ожидали увеличиваться к концу периода наблюдения, что объясняется увеличением достигнутого возраста женщин изучаемой когорты. СП заболеваемости ЗНО ЖПО варьировали в зависимости от календарного периода, достигая предельно высокого значения в период 1996–2005 гг., затем незначительно снижались.

В результате анализа динамики СП заболеваемости ЗНО ЖПО выявлена статистическая значимая тенденция роста заболеваемости к концу периода наблюдения ($R^2 = 0,67$, $p = 0,03$). Следует отметить, что в изучаемой когорте женщин отмечался ежегодный прирост заболеваемости ЗНО ЖПО в среднем на 1,0 % (95 % ДИ 0,3–1,6) см. рис. 2.

При анализе ПЗ в зависимости от наличия сопутствующей гинекологической патологии (эндометриоз) установлено, что ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления

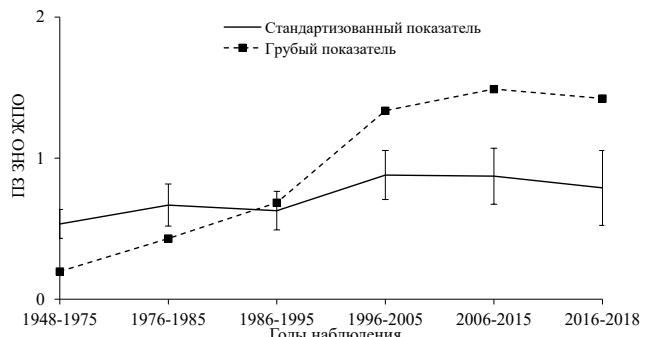


Рис. 1. Динамика ПЗ ЗНО ЖПО в изучаемой когорте женщин за весь период наблюдения (1948–2018 гг.)

Fig. 1. Change of the incidence rate of MN of FGO in the study female cohort over the entire follow-up period (1948–2018)

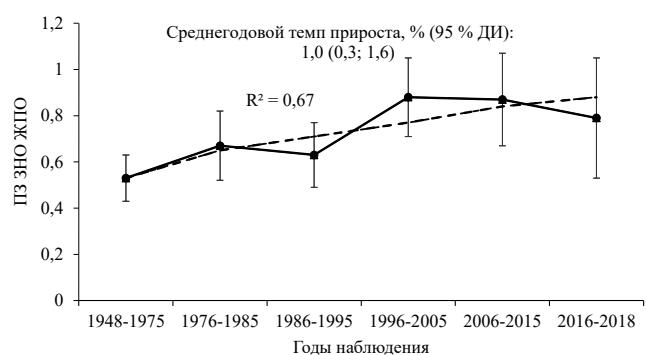


Рис. 2. Динамика стандартизованных ПЗ ЗНО ЖПО у женщин изучаемой когорты за весь период наблюдения

Fig. 2. Change of the standardized incidence rate of MN of FGO in the study female cohort over the entire follow-up period

диагноза ЗНО ЖПО был зарегистрирован эндометриоз, по сравнению с женщинами, у которых этой патологии не было ($0,98 \pm 0,30$ и $0,73 \pm 0,07$ соответственно, $p < 0,05$).

ПЗ ЗНО ЖПО у женщин изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в матке дозы внешнего гамма-излучения представлены в табл. 2.

Таблица 2

ПЗ ЗНО ЖПО у женщин изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в матке дозы внешнего гамма-излучения

Incidence rate of MN of FGO in the study female cohort by the cumulative uterus absorbed gamma dose from external exposure

Суммарная поглощенная доза внешнего гамма-излучения в матке, Гр	Число случаев	ПЗ («Грубый» показатель)
– 0,2	82	$0,76 \pm 0,08$ ($0,78 \pm 0,09$)
0,2–0,5	18	$0,65 \pm 0,16^*$ ($0,67 \pm 0,16^*$)
>0,5	33	$0,85 \pm 0,15^{*a}$ ($0,85 \pm 0,15^{*a}$)

Примечание:

* – значимые различия по сравнению с группой лиц, облученных в диапазоне доз менее 0,2 Гр;

^a – значимые различия по сравнению с группой лиц, облученных в диапазоне доз 0,2–0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, стандартизованные ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-излучению в суммарной поглощенной в матке дозе 0,2–0,5 Гр и более 0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе.

Следует подчеркнуть, что в изучаемой когорте женщин в структуре заболеваемости ЗНО ЖПО первое место занимали ЗНО тела матки, поэтому в настоящем исследовании был проведен отдельный анализ ПЗ ЗНО тела матки.

В структуре всех ЗНО у женщин изучаемой когорты ЗНО тела матки составили – 1,5 %, а в структуре заболеваемости ЗНО ЖПО – 46,8 %.

Результаты анализа ПЗ ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин в зависимости от достигнутого возраста на момент установления диагноза представлены в табл. 3.

Таблица 3

ПЗ ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин в зависимости от достигнутого возраста на момент установления диагноза
Incidence rate of MN of the uterine body in the study female cohort by attained age at diagnosis

Возраст на момент установления диагноза, лет	Число случаев	Число человеко-лет наблюдения	ПЗ («Грубый» показатель)
< 50	5	90235	0,06 ± 0,02
50–59	19	34265	0,55 ± 0,13
60–69	20	27999	0,71 ± 0,16*
> 70	21	25275	0,83 ± 0,18*
Вся когорта	65	177773	0,37 ± 0,05 (0,37 ± 0,05)

Примечание: * – значимые различия по сравнению с предыдущим возрастом

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что более 90 % случаев ЗНО тела матки были зарегистрированы у женщин в менопаузальном периоде, в возрасте 50 лет и старше. Обнаружено ожидаемое повышение «грубого» ПЗ ЗНО тела матки с увеличением достигнутого возраста женщин; наиболее высокие ПЗ зарегистрированы в группе женщин 70 лет и старше ($0,83 \pm 0,18$). СП заболеваемости ЗНО тела матки у женщин изучаемой когорты составил $0,37 \pm 0,05$. На момент установления диагноза ЗНО тела матки средний возраст женщин был $63,91 \pm 10,4$ лет.

Динамика ПЗ ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин за весь период наблюдения (1948–2018 гг.) представлена на рис. 3.

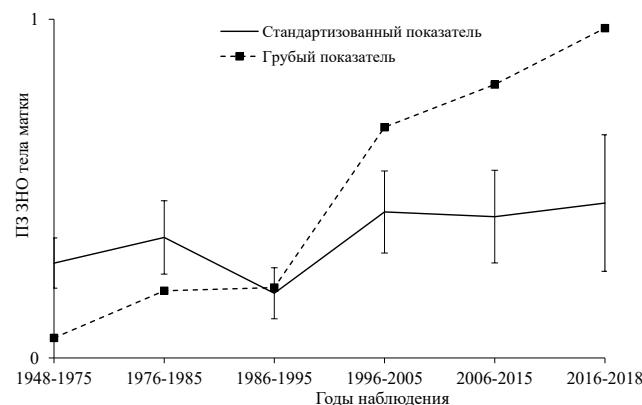


Рис. 3. Динамика ПЗ ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин за весь период наблюдения (1948–2018 гг.)

Fig. 3. Change of the incidence rate of MN of the uterine body in the study female cohort over the entire follow-up period (1948–2018)

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о повышении «грубых» показателей ЗНО тела матки к

концу периода наблюдения, что отражает зависимость, обусловленную увеличением возраста женщин изучаемой когорты к концу периода наблюдения. Следует отметить существенное снижение СП заболеваемости ЗНО тела матки в период 1986–1995 гг.

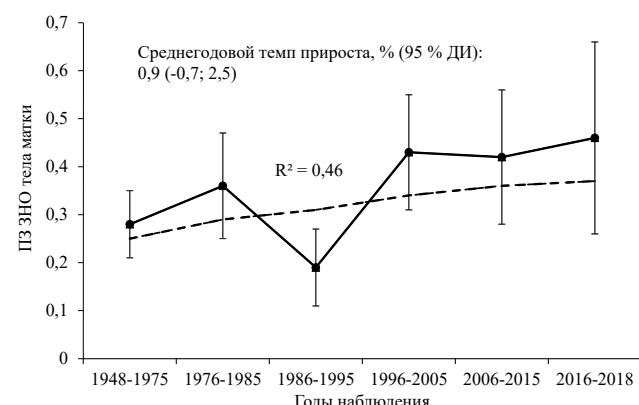


Рис. 4. Динамика стандартизованных ПЗ ЗНО тела матки у женщин изучаемой когорты за весь период наблюдения

Fig. 4. Change of the standardized incidence rate of MN of the uterine body in the study female cohort over the entire follow-up period

Динамика СП заболеваемости ЗНО тела матки, выполненная на основе сплайн-регрессии, показывает ежегодный прирост СП в период 1948–2018 гг. в среднем на 0,9 % (95 % ДИ 0,7–2,5). Анализ обнаружил тенденцию роста СП заболеваемости ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин ($R^2=0,46, p=0,16$), см. рис. 4.

Стандартизованные ПЗ ЗНО тела матки были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления диагноза ЗНО тела матки был зарегистрирован эндометриоз, по сравнению с женщинами, у которых этой патологии зарегистрировано не было ($0,70 \pm 0,26$ и $0,34 \pm 0,05$, соответственно).

ПЗ ЗНО тела матки в изучаемой когорте женщин в зависимости от суммарной поглощенной в матке дозы внешнего гамма-излучения представлены в табл. 4.

Таблица 4
ПЗ ЗНО тела матки у женщин изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в матке дозы внешнего гамма-излучения
Incidence rate of MN of the uterine body in the study female cohort by the cumulative uterus absorbed gamma dose from external exposure

Суммарная поглощенная доза внешнего гамма-излучения в матке, Гр	Число случаев	ПЗ («Грубый» показатель)
-0,2	38	$0,35 \pm 0,06$ ($0,36 \pm 0,06$)
0,2–0,5	7	$0,25 \pm 0,10$ ($0,26 \pm 0,10$)
>0,5	19	$0,48 \pm 0,11^a$ ($0,49 \pm 0,11^a$)

Примечание:

* – значимые различия по сравнению с группой лиц, облученных в диапазоне доз менее 0,2 Гр;

^a – значимые различия по сравнению с группой лиц, облученных в диапазоне доз 0,2–0,5 Гр

Данные представленные в табл. 4, свидетельствуют о том, что стандартизованные ПЗ ЗНО тела матки, были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в матке дозе более 0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе.

Данное исследование относится к ретроспективному когортному исследованию заболеваемости ЗНО ЖПО у женщин, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Результаты настоящего исследования показали, что ПЗ ЗНО ЖПО увеличивались к концу периода и повышались с увеличением достигнутого возраста, подтверждая тот факт, что возраст является одним из основных ФР ЗНО [16].

Установлено, что ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления диагноза ЗНО ЖПО был зарегистрирован эндометриоз, что хорошо согласуется с литературными данными, так как показано, что наличие эндометриоза может вызывать предраковые или злокачественные изменения со стороны ЖПО [17–19].

Стандартизованные ПЗ ЗНО ЖПО были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в матке дозе 0,2–0,5 Гр и более 0,5 Гр, что согласуется с результатами исследования других когорт [20].

В настоящем исследовании в структуре ЗНО ЖПО у женщин изучаемой когорты, так же, как и в 2018 г. во многих цивилизованных странах мира, в том числе и России, лидирующее место занимают ЗНО тела матки [21].

Более 90 % случаев ЗНО тела матки были зарегистрированы у женщин изучаемой когорты в возрасте 50 лет и старше, что хорошо совпадает с результатами других исследований [2].

Средний возраст женщин изучаемой когорты с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО тела матки, так же, как и в России в 2017 г., составил 63 года [22].

ПЗ ЗНО тела матки, также, как и в исследовании [23] зависели от календарного периода наблюдения и увеличивались к концу периода наблюдения, что объясняется увеличением достигнутого возраста женщин изучаемой когорты.

ПЗ ЗНО тела матки были статистически значимо выше у женщин, у которых до даты установления диагноза ЗНО тела матки был зарегистрирован эндометриоз, который относится к факультативному ФР развития рака матки [24].

Стандартизованные ПЗ ЗНО тела матки были статистически значимо выше у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в матке дозе более 0,5 Гр, по сравнению с женщинами, подвергшихся облучению в меньшей дозе. Полученные данные сопоставимы с опубликованными ранее исследованиями в которых приводятся данные о том, что ионизирующее излучение является канцерогеном для развития ЗНО тела матки [25–28].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что ПЗ ЗНО ЖПО зависели как от известных нерадиационных факторов (возраст, календарный период, наличие эндометриоза), так и от суммарной поглощенной в матке дозы профессионального хронического облучения.

На следующем этапе исследования планируется оценка радиогенного риска заболеваемости и смертности от ЗНО ЖПО с учетом нерадиационных факторов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Александрова Л.М. Злокачественные новообразования женских половых органов в России: ситуация и проблемы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т.1, № 2. С. 44–47.
- Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Пикалова Л.В., Кудяков Л.А. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т.16, № 5. С. 48–54.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 239 с.
- Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, № 1. С. 115–121. DOI: 10.12737/3326.
- Чимитдоржиева Т.Н. Рак шейки матки у женщин Дальневосточного федерального округа (заболеваемость и смертность) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т.16, № 2. С. 50–54. DOI: 10.17650/1994 4098 2020 16 2 50 54.
- Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva: World Health Organization, 2020.
- Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т.3, № 3. С. 91–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96.
- Utada M., Brenner A.V., Preston D.L., Cologne J.B., Sakata R., Sugiyama H., et al. Radiation Risk of Ovarian Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958–2009 // Radiation Research. 2020. V.195, No. 1. P. 60–65. DOI: 10.1667/RADE-20-00170.
- Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an Introduction to the Documentation // Radiat. Prot. Dosimetry. 2017. V.176, No. 1-2. P. 6-9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020.
- Румянцева А.В., Азизова Т.В., Пикулина М.В. Описательная характеристика и перспективы использования базы данных когорты женщин, подвергшихся профессиональному облучению // Проблемы репродукции. 2015. Т.20, №5. С. 29–37.
- Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С., Власенко Е.В., Сумина М.В., Дружинина М.Б. и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Том 68. № 3
- Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т.54, № 5. С. 26–35.
- Румянцева А.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Описательная характеристика злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2021. Т.17, № 3. С. 79–88. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-79-88.
- Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика: Пособие для врачей. М.: Атомиздат, 1975. 245 с.
- Zar J.H. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall, 1999. 663 р.
- Joinpoint Trend Analysis Software. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint> (Accessed: 16.11.2020).
- Минаков С.Н. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы и женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) в Московской области в 2015 году // Злокачественные опухоли. 2017. Т.7, № 1. С. 67–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-67–69.
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Берлев И.В., Раскин Г.А. Рак яичника у больных эндометриозом // Онкогинекология. 2018. Т.3, № 27. С. 23–31. DOI: 10.52313/22278710 2018_3_23.
- Istrate-Ofităru A.M., Pirici D., Niculescu M., Berceanu C., Berceanu S., Voicu N.L., et al. Clinical, Morphological and Immunohistochemical Survey in Different Types of Endometriosis // Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018. V.59, No. 4. P. 1133–1153.
- Capilna M.E., Szabo B., Puscasiu L., Aron T., Cosmin R. Endometriosis and Gynecological Cancer // Current Women's Health Reviews. 2012. V.8, No. 2. P. 150–157. DOI: 10.2174/157340412800194867.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation et al. Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses. New York, NY: United Nations, 2012.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 236 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с
- Utada M., Brenner A.V., Preston D.L., Cologne J.B., Sakata R., Sugiyama H., et al. Radiation Risks of Uterine Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958–2009 // JNCI Cancer Spectrum. 2018. V.2, No. 4. P. pk081. DOI: 10.1093/jncics/pk081.

24. Костючек Д.Ф., Аничков Н.М., Печеникова В.А. Аденомиоз как факультативный фактор риска рака матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т.53, № 4. С. 11-18.
25. Boice J.D. Jr., Engholm G., Kleinerman R.A., Blettner M., Stovall M., Lisco H., et all. Radiation Dose and Second Cancer Risk in Patients Treated for Cancer of the Cervix // Radiation Research. 1988. V.116, No. 1. P. 3-55. DOI: 10.2307/3577477.
26. Sakata R., Kleinerman R.A., Mabuchi K., Stovall M., Smith S.A., Weathers R., et all. Cancer Mortality Following Radiotherapy for Benign Gynecologic Disorders // Radiation Research. 2012. V.178, No. 4. P. 266-279. DOI: 10.1667/rr2845.1.
27. Inskip P.D., Monson R.R., Wagoner J.K., Stovall M., Davis F.G., Kleinerman R.A., et all. Cancer Mortality Following Radium Treatment for Uterine Bleeding // Radiation Research. 1990. V.123, No. 3. P. 331-344.
28. Atkinson W.D., Law D.V., Bromley K.J., Inskip H.M. Mortality of Employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97 // Occupational & Environmental Medicine. 2004. V.61, No. 7. P. 577-585. DOI: 10.1136/oem.2003.012443.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., Gretsova O.P., Alek-sandrova L.M. Malignant Tumors of the Female Genitals in Russia: State of the Art and Problems. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva* = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2014;1:2:44-47 (In Russ.).
2. Odintsova I.N., Pisareva L.F., Pikalova L.V., Kudyakov L.A. Epidemiological Aspects of Gynecologic in Tomsk Region. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2017;16:5:48-54. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54 (In Russ.).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2021 Godu* = Status of the Oncology Care to the Population of the Russian Federation in 2021. Moscow Publ., 2022. 239 p. (In Russ.).
4. Suleymanova N.D. Risk Factors of Malignant Neoplasms of Female Genital Organs (Review of Literature). *Vestnik Noykh Meditsinskikh Tekhnologii* = Journal of New Medical Technologies. 2014;21:1:115-121. DOI: 10.12737/3326 (In Russ.).
5. Chimitdorzhieva T.N. Cervical Cancer in Women of the Far Eastern Federal District (Morbidity and Mortality). *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy* = Tumors of Female Reproductive System. 2020;16:2:50-54. DOI: 10.17650/1994 4098 2020 16 2 50 54 (In Russ.).
6. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva, World Health Organization, 2020.
7. Karelina O.B., Artymuk N.V., Fetisova T.I. Risk Factors of Ovarian Cancer and Possible Preventive Strategies. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2018;3:3:91-96. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96 (In Russ.).
8. Utada M., Brenner A.V., Preston D.L., Cologne J.B., Sakata R., Sugiyama H., et al. Radiation Risk of Ovarian Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiation Research*. 2020;195:1:60-65. DOI: 10.1667/RADE-20-00170.
9. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an Introduction to the Documentation. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2017;176:1-2:6-9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020. PMID: 28338990.
10. Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Pikulina M.V. Descriptive Characteristics of Cohort of Females Professionally Exposed to Radiation. *Problemy Reproduktsii* = Russian Journal of Human Reproduction. 2015;20:5:29-37 (In Russ.).
11. Azizova T.V., Teplyakov I.I., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Sumina M.V., Druzhinina M.B., et al. «Clinic» Medical Dosimetric Database for Mayak PA Personnel and Its Families. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54:5:26-35. (In Russ.).
12. Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Bannikova M.V. Descriptive Characteristics of Gynecological Malignant Neoplasms. *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy* = Tumors of Female Reproductive System. 2021;17:3:79-88. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-79-88 (In Russ.).
13. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitarnaya Statistika* = Sanitary Statistics. Manual for Doctors. Moscow, Atomizdat Publ., 1975. 245 p. (In Russ.).
14. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. New Jersey, Prentice Hall, 1999. 663 p. 15. Joinpoint Trend Analysis Software. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint> (accessed: 16.11.2020).
16. Minakov S.N. Morbidity and Mortality from Breast Cancer and Female Genital Organs (Cervix, Uterus, Ovaries) in the Moscow Region in 2015. *Zlokachestvennye Opuholi* = Malignant Tumours. 2017;7:1:67-69. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-67-69 (In Russ.).
17. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Protasova A.E., Tsypurdeyeva A.A., Berlev I.V., Raskin G.A. Ovarian Cancer in Patients with Endometriosis. *Onkoginekologiya* = Gynecologic Oncology. 2018;3:27:23-31. DOI: 10.5231/3/22278710 2018 3_23 (In Russ.).
18. Istrate-Ofitseru A.M., Pirici D., Niculescu M., Berceanu C., Berceanu S., Voicu N.L., et al. Clinical, Morphological and Immunohistochemical Survey in Different Types of Endometriosis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59:4:1133-1153.
19. Capilna M.E., Szabo B., Puscasu L., Aron T., Cosmin R. Endometriosis and Gynecological Cancer. *Current Women's Health Reviews*. 2012;8:2:150-157. DOI: 10.2174/157340412800194867.
20. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation et al. *Biological Mechanisms of Radiation Actions at Low Doses*. New York, NY, United Nations, 2012.
21. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2018 Godu* = Status of the Oncology Care to the Population of the Russian Federation in 2018. Moscow Publ., 2019. 236 p. (In Russ.).
22. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye Novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (Zabolevaemost i Smertnost)* = Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2018. 250 c. (In Russ.).
23. Utada M., Brenner A.V., Preston D.L., Cologne J.B., Sakata R., Sugiyama H., et al. Radiation Risks of Uterine Cancer in Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *JNCI Cancer Spectrum*. 2018;2:4:phy081. DOI: 10.1093/jncics/phy081.
24. Kostyuchek D.F., Anichkov N.M., Pechenikova V.A. Adenomyosis as an Optional Risk Factor for Uterine Cancer. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney* = Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2004;53:4:11-18. (In Russ.).
25. Boice J.D. Jr., Engholm G., Kleinerman R.A., Blettner M., Stovall M., Lisco H., et all. Radiation Dose and Second Cancer Risk in Patients Treated for Cancer of the Cervix. *Radiation Research*. 1988;116:1:3-55. DOI: 10.2307/3577477.
26. Sakata R., Kleinerman R.A., Mabuchi K., Stovall M., Smith S.A., Weathers R., et all. Cancer Mortality Following Radiotherapy for Benign Gynecologic Disorders. *Radiation Research*. 2012;178:4:266-79. DOI: 10.1667/rr2845.1.
27. Inskip P.D., Monson R.R., Wagoner J.K., Stovall M., Davis F.G., Kleinerman R.A., et all. Cancer Mortality Following Radium Treatment for Uterine Bleeding. *Radiation Research*. 1990;123:3:331-344.
28. Atkinson W.D., Law D.V., Bromley K.J., Inskip H.M. Mortality of Employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occupational & Environmental Medicine*. 2004;61:7:577-85. DOI: 10.1136/oem.2003.012443.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Е.В. Хмелевский¹

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ ПОСЛЕ МАСТЕКТОМИИ ИЛИ ПОДКОЖНОЙ/КОЖЕСОХРАННОЙ МАСТЕКТОМИИ С РЕКОНСТРУКЦИЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

Контактное лицо: Е.А. Рассказова, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Проанализированы публикации за последние десятилетия о необходимости лучевой терапии после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией.

Разделы: Проанализированы факторы риска рецидива рака молочной железы. Оценено влияние лучевой терапии на рецидив рака молочной железы после мастэктомии, подкожной и кожесохранной мастэктомии с реконструкцией в зависимости от стадии, поражения лимфатических узлов, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических типов. Описаны показания к лучевой терапии. Проанализировано влияние лучевой терапии на ранние и поздние осложнения реконструированной молочной железы и варианты снижения процента осложнений.

Заключение: Исключение лучевой терапии из плана лечения рака молочной железы – это снижение процента осложнений, вызванных лучевой терапией, например при реконструкции имплантатами – снижение капсуллярных контрактур. И, как следствие, повышение качества жизни пациенток, уменьшение повторных операций в случае развития осложнений, а значит это экономически выгодно. В последние годы в связи с увеличением потребности в различных вариантах реконструкции молочной железы перед хирургом и радиотерапевтом возникла задача выбора оптимальной последовательности реконструкции железы, а также снижения риска развития постлучевых осложнений. Лучевая терапия, наряду со снижением риска рецидива заболевания, повышает риск развития осложнений после реконструкции молочной железы, и наоборот, реконструированная молочная железа может вызвать сложности для радиолога для правильной доставки необходимой дозы облучения. Свести к минимуму частоту и тяжесть осложнений после проведения лучевой терапии на реконструированную железу без ущерба для онкологических или косметических результатов – важная и общая междисциплинарная цель для онкологов и радиотерапевтов.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, подкожная мастэктомия, кожесохранная мастэктомия, реконструкция молочной железы, одномоментная реконструкция, лучевая терапия, рецидив, реабилитация, капсуллярная контрактура, качество жизни

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией. Обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 39–45. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

Е. Rasskazova¹, А. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, Е. Khmelevsky¹

Radiation Therapy for Breast Cancer $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ after Mastectomy or Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomy with Reconstruction. Literature Review

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia, (RUDN University), Moscow, Russia

Contact person: Е. Rasskazova, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: The literature review analyzes publications over the past decades on the need for radiation therapy after mastectomy or subcutaneous/skin-preserving mastectomy with reconstruction.

Results: Risk factors for breast cancer recurrence were analyzed. The effect of radiation therapy on the recurrence of breast cancer after mastectomy, subcutaneous and skin-preserving mastectomy with reconstruction was evaluated depending on the stage, lymph node lesions, and the presence of unfavorable molecular biological types. Indications for radiation therapy are described. The effect of radiation therapy on early and late complications of the reconstructed breast and options for reducing the percentage of complications were analyzed.

Conclusion: The exclusion of radiation therapy from the breast cancer treatment plan is a decrease in the percentage of complications caused by radiation therapy, for example, during implant reconstruction – a decrease in capsular contractures. And, as a result, improving the quality of life of patients, reducing repeated operations in case of complications, which means it is economically profitable. In recent years, due to the increasing need for various breast reconstruction options, the surgeon and radiotherapist have faced the task of choosing the optimal sequence of breast reconstruction, as well as reducing the risk of post-radiation complications. Radiation therapy, along with reducing the

risk of relapse of the disease, increases the risk of complications after breast reconstruction, and vice versa, the reconstructed mammary gland can cause difficulties for the radiologist to correctly deliver the required dose of radiation. Minimizing the frequency and severity of complications after radiation therapy on the reconstructed gland without compromising oncological or cosmetic results is an important and common interdisciplinary goal for oncologists and radiotherapists.

Keywords: *breast cancer, mastectomy, subcutaneous mastectomy, skin-preserving mastectomy, breast reconstruction, simultaneous reconstruction, radiation therapy, relapse, rehabilitation, capsular contracture, quality of life*

For citation: Rasskazova E, Zikiryakhodzhaev A, Khmelevsky E. Radiation Therapy for Breast Cancer $pT_{1-3}N_{0-1}M_0$ after Mastectomy or Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomy with Reconstruction. Literature Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):39-45. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45

Введение

Лечение рака молочной железы (РМЖ) значительно эволюционировало в последние годы. Многочисленные публикации с 1980 г показали, что органосохраняющие операции при РМЖ и послеоперационная лучевая терапия не увеличивают показатели местных рецидивов по сравнению с мастэктомиями. В литературном обзоре проанализированы публикации за последние десятилетия о необходимости лучевой терапии после мастэктомии или подкожных/кожесохраных мастэктомиях (ПМЭ, КМЭ) с реконструкцией.

За последние годы число мастэктомий у пациенток не снижается, так как не всегда можно выполнить органосохраняющие операции, например при недостаточном соотношении объема молочной железы и размера опухолевого узла, при мультицентрической РМЖ, число случаев которого увеличилось благодаря появлению в диагностике магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез [1].

Разделы

Рецидив рака молочной железы

Рецидив РМЖ – это возобновление опухолевого роста в зоне операции через 6 и более месяцев после лечения. Рецидивы делят на местные и регионарные (зона лимфатических узлов). Диагностика рецидивов РМЖ не отличается от диагностики первичного опухолевого узла. Необходимо отметить, что реконструкция молочной железы лоскутами или имплантатами не препятствует диагностике рецидивов. При необходимости можно выполнить МРТ молочных желез для исключения мультицентрического рецидивного опухоли, а также провести позитронно-эмиссионную томографию для исключения метастазов, что необходимо для выработки оптимального плана лечения пациентки.

Прогноз рецидива РМЖ аналогичен таковому для первичной опухоли, а определяется прежде всего гистологическими характеристиками опухолевого узла, молекулярно-биологическим типом.

Факторы риска рецидива РМЖ после подкожной мастэктомии (ПМЭ) или кожесохранной мастэктомии (КМЭ) с одномоментной реконструкцией следующие: размер опухолевого узла, статус лимфатических узлов, характеристики злокачественности опухолевого узла, молекулярно-биологический тип, возраст пациентки, положительный край резекции, наличие мутаций.

Таким образом, влияние биологических характеристик опухолевого узла на рецидив очевидно, а объем хирургического вмешательства коррелирует с вероятностью рецидива, чем больше объем удаляемых тканей, тем вероятность рецидива ниже, отдельный вопрос – это влияние лучевой терапии на местный рецидив рака молочной железы после выполнения ПМЭ и КМЭ с реконструкцией.

Например, Agha R.A. et al изучили 14 статей, в которых проанализированы 3015 пациенток с диагнозом РМЖ, не было выявлено статистически значимой раз-

ницы в 5-летней безрецидивной выживаемости и смертности для групп ПМЭ и КМЭ (рецидивы 3,9 против 3,3 % соответственно; $p = 0,45$) [2].

Влияние лучевой терапии на рецидив рака молочной железы

Показания к лучевой терапии после мастэктомии при РМЖ – это размер опухолевого узла более 5 см или наличие метастатического поражения 4 и более подмышечных лимфатических узлов. Лучевая терапия при местнораспространенном РМЖ направлена на снижение процента рецидива и смертности. Необходимость лучевой терапии (ЛТ) после мастэктомии при ранней стадии РМЖ остается спорным вопросом.

Наличие факторов риска, а именно молодой возраст, пременопауза, наличие лимфоваскулярной инвазии, высокая степень злокачественности, размер опухолевого узла более 2 см, связаны с повышенным риском рецидива на ранних стадиях РМЖ и, можно рассмотреть влияние ЛТ в отдельных случаях, даже при $pT_{1-2}N_1M_0$.

Мета-анализ (EBCTCG), опубликованный в 2014 г, доказал необходимость ЛТ в подгруппе пациентов pN_1 [3].

В мета-анализе проанализировали роль ЛТ для 8135 женщин, получавших лечение с 1964 по 1986 гг. У 3786 женщин, включенных в исследование, были поражены лимфатические узлы и пациентки были разделены на группы в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов – от одного до трех в первой группе и четыре и более положительных лимфатических узлов во второй группе. Все пациентки получили лучевую терапию на грудную стенку, надключичную или подмышечную и паракостральная область. Для 700 женщин с подмышечной диссекцией и без положительных узлов ЛТ не оказала существенного влияния на локорегионарный рецидив. Для 1314 женщин с подмышечной диссекцией и поражением 1–3 лимфатических узлов ЛТ уменьшала вероятность локорегионарного рецидива ($p < 0,00001$), общего рецидива (OP 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,82, $p = 0,00006$) и вероятность смерти (OP 0,80, 95 % ДИ 0,67–0,95, $p = 0,01$). У 1133 из этих 1314 женщин проводилась также лекарственная терапия (циклофосфамид, метотрексат и фторурацил или тамоксифен) в обеих группах испытаний, и для них ЛТ уменьшала локорегионарный рецидив ($p < 0,00001$), общий рецидив (OP 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,82, $p = 0,00009$) и вероятность смерти (OP 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,94, $p = 0,01$). Для 1772 женщин с подмышечной диссекцией и поражением 4 и более положительных узлов лучевая терапия снижала локорегионарный рецидив ($p < 0,00001$), общий рецидив (OP 0,79; 95 % ДИ 0,69–0,90, $p = 0,0003$) и смертность (OP 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,99, $p = 0,04$) [3].

В 2021 г. опубликован мета-анализ, в котором проанализированы 17747 пациенток, где роль ЛТ оценена при положительных лимфатических узлах после неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Объединенные результаты показали, что ЛТ снижает локорегионарный рецидив (OP 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,77, $p = 0,007$). Однако,

при добавлении ЛТ для пациентов с урN₀ не наблюдалось существенной разницы в выживаемости (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,21–2,27, $p=0,55$). Кроме того, не было выявлено статистически значимой связи между лучевой терапией и общей выживаемостью (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,64–1,04, $p=0,10$). Таким образом, ЛТ может снизить местно-регионарный рецидив для пациентов с урN₀ после НАПХТ, но не увеличивает общую выживаемость [4]. В последние годы преобладает НАПХТ по сравнению с адьювантной полихимиотерапией (АПХТ), так как первая позволяет выполнить органосохраняющие операции после лекарственной терапии в случае достижения полной или частичной регрессии опухолевого узла.

Рандомизированные исследования показали, что НАПХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, а необходима ли в данном случае лучевая терапия? Данный мета-анализ важен, так как за последнее десятилетие роль НАПХТ при агрессивных молекулярно-биологических типах (тройной негативный и нелюминальный или люминальный тип В HER2 позитивный) и/или местнораспространенном РМЖ, крайне актуальна. Число пациенток с трансформацией из cN₁ в усN₀ растет и выполнение послеоперационной ЛТ в данной группе остается актуальным вопросом.

Nikyara N. et al, 2022 г. в мета-анализ включили 13 исследований для оценки ЛТ у пациенток с N+, которые после НАПХТ рестадированы до урN₀, при этом риск рецидива составил (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,81) и не было выявлено влияние ЛТ на общую и безрецидивную выживаемость. Всего в анализ были включены 2388 пациентов с N+ при постановке диагноза и с урN₀ после НАПХТ, 859 из них получили лучевую терапию и 1529 – нет. Результаты показали статистически значимое снижение риска рецидива у пациентов, получавших лучевую терапию (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,81; $p=0,001$).

Что касается влияния лучевой терапии на общую выживаемость, девять исследований, включающих 14991 пациента, из которых 8281 лечились с ЛТ и 6710 без ЛТ, не показали статистически значимой разницы между группами (HR 0,92; 95 % ДИ 0,82–1,03; $p=0,14$). В данном мета-анализе была попытка выяснить, могут ли пациенты с pCR как в молочной железе, так и в подмышечной области представлять группу без какой-либо пользы от ЛТ. Было выявлено преимущество ЛТ для безрецидивной выживаемости. Фактически это продолжающееся рандомизированное исследование NSABP B-51/ RTOG 1304 [5].

Нет однозначного ответа на вопрос – влияет ли однократная реконструкция железы на качество дозиметрического планирования с точки зрения точности дозного распределения как в мишени, так и в здоровых тканях даже при использовании современных технологий облучения.

Рутинное использование буста или болюса для случаев ЛТ с реконструкцией или без нее не рекомендуют [6].

В оценке значения ЛТ для пациентов с негативными лимфатическими узлами, но при размере опухолевого узла с T₁₋₂, важны следующие предикторы, такие как размер опухоли, R1, пременопаузальный статус, мультицентричность, тройной негативный и HER2-позитивный типы. Современное планирование лечения может обеспечить оптимальное распределение дозы ЛТ практически у всех пациентов с РМЭ. Группа экспертов по раку молочной железы DEGRO рекомендует использовать ЛТ после ПМЭ и КМЭ для пациенток со средним риском рецидива, а также на ранней стадии рака в случае высокого риска рецидива РМЖ, когда по оценкам клинических

и биологических факторов риска 10-летний локорегионарный риск рецидива будет превышать 10 % [7].

Cihan Y.B. et al проанализировали данные 89 пациенток со средним возрастом 53 года (диапазон: 30–81 год). Было установлено, что 5 и 10-летние показатели местного рецидива составляют 6,6 в группе с ЛТ и 7,1 % в группе без ЛТ. В группе с ЛТ средняя общая выживаемость составляла 110,3 мес, а выживаемость без прогрессирования составляла 104,4 мес. В группе без ЛТ соответствующие показатели составили 104,3 и 92,1 мес. соответственно. Локорегионарный рецидив и/или отдаленное метастазирование выявлено у девяти (10 %) пациентов. Локорегионарный рецидив диагностирован в основном у пациентов с инвазивной протоковой карциномой, опухолью размером >3,0 см, при II степени злокачественности и наличием перинодальной инвазии, в пременопаузальном периоде [8].

Согласно рандомизированным исследованиям у пациенток после мастэктомии, частота локальных рецидивов варьирует от 4 до 40 %. И какая группа пациентов должна получать ЛТ – все еще обсуждается. Размер опухоли более 5 см и четыре и более положительных лимфатических узла являются известными показаниями к ЛТ (это «белая зона» пациенток). На ранней стадии опухоли ЛТ может быть назначена для улучшения местного контроля, при одном из следующих критериев: молодые пациенты; III степень злокачественности опухолевого узла; отрицательные рецепторы эстрогенов (ER); пременопаузальный статус; лимфоваскулярная инвазия; недостаточная подмышечная диссекция (удаление десяти и менее лимфатических узлов); R1 [8].

Согласно результатам рандомизированных исследований, у пациенток РМЖ T₁₋₂N₁ риск местного рецидива при 10-летнем наблюдении, составляет от 8 до 23 % без лучевой терапии. В Оксфордском обзоре было обнаружено, что рецидив составляет 4 % при ЛТ и 16 % в группе без ЛТ. Однако в последние годы при ретроспективном анализе пациентов, перенесших мастэктомию, имевших 1–3 положительных лимфатических узла и получавших адьювантную системную терапию, было показано, что частота рецидива составляет 5–10 %. Сегодня из-за низкого процента рецидива ЛТ промежуточной группы риска пациенток с опухолью T₁₋₂ и T₁₋₃ и с метастатическими лимфатическими узлами считаются не-必需的. С другой стороны, кто может извлечь выгоду ЛТ – актуальный вопрос? Разные исследователи разных стран описывают предикторы, которые увеличивают риск рецидива. В частности, если у пациента было два и более из этих факторов, а именно возраст менее 40 лет, размер опухоли более 2 см, ER-статус (-), HER2 (3+), статус LVI (+), метастазирование трех лимфатических узлов, степень злокачественности 3, инвазия экстракапсулярных лимфатических узлов – это показание к ЛТ [8].

Пациенты с опухолью T₁₋₂ и T₁₋₃ и с положительными лимфатическими узлами попадают в «серую зону», и показания к ЛТ в этой группе уточняются. Локальный рецидив в группе с ЛТ составил 6,6, а в группе без ЛТ – 7,1 %. Чем дольше периоды наблюдения, тем выше были показатели местного рецидива после мастэктомии: в 10 лет она составляла 16, а в 15 лет – 33 % [8].

Крайне агрессивным молекулярно-биологическим типом является тройной негативный РМЖ, который составляет 15–20 % в популяции, характеризуется высоким риском прогрессирования и низкой выживаемостью, поэтому из-за отсутствия мишени здесь единственный вариант лечения – это химиотерапия. Кроме того, пик рецидива тройного негативного типа РМЖ имеет место первые 2–3 года после операции. Актуальным остает-

ся вопрос о необходимости ЛТ после мастэктомии при тройном негативном типе РМЖ даже на ранней стадии ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$).

В работе Chen F. et al проанализированы ранние стадии тройного негативного РМЖ после мастэктомии, где было показано увеличение общей выживаемости в данной подгруппе [9].

Так, в мета-анализе 2014 г. было показано увеличение безрецидивной выживаемости у пациенток с метастатически измененными лимфоузлами от 1 до 3, которым проводилась ЛТ, но не был проведен анализ молекулярно-биологических типов РМЖ [3].

Рассмотрим второй агрессивный молекулярно-биологический тип РМЖ – HER2 позитивный.

Исследование Herceptin Adjuvant (HERA) [10] является рандомизированным клиническим исследованием III фазы, которое установило эффективность трастузумаба при HER-2 положительной ранней стадии РМЖ. Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективных данных 1633 пациентов с мастэктомией и адьювантным трастузумабом. Основной целью исследования было определение влияния ЛТ на локорегионарные показатели рецидивов.

Результаты: проанализированы данные 940 пациентов (57,6 %), которые получали ЛТ, и 693 пациента (42,4 %) без ЛТ. Пациенты в группе ЛТ имели худшие прогностические характеристики заболевания. При медиане наблюдения в 11 лет не было отмечено значимой разницы в рецидивах после ЛТ у пациентов с отрицательным узлом (N_0) ($p = 0,96$). Пациенты с 1–3 положительными лимфатическими узлами имели безрецидивную выживаемость 97 % в группе ЛТ по сравнению с 90 % в группе без ЛТ (отношение рисков = 0,28, $p = 0,004$) и незначительное улучшение общей выживаемости после ЛТ (отношение рисков = 0,63, $p = 0,06$). Хотя величина положительного эффекта ЛТ ниже, чем в исторических исследованиях, настоящие результаты свидетельствуют о пользе ЛТ для пациентов с HER-2 (3+) с 1–3 метастатическими лимфатическими узлами. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие пациенты с HER-2-положительным РМЖ получают наибольшую пользу от ЛТ [10].

Определение показаний к лучевой терапии в “серой зоне”, особенно актуально при $pT_2N_1M_0$. Расширение поля послеоперационного облучения с захватом надподключичной области в большей степени показано пациенткам с трижды негативным РМЖ, особенно при условии неадекватного исследования подмышечных лимфоузлов (когда необходимо облучение подмышечной зоны), а также больным с выраженной лимфоваскулярной инвазией, даже при стадии $T_3N_0M_0$, как рекомендуют специалисты Американского колледжа радиологии (American College of Radiology). При локализации опухолевого узла во внутреннем или центральном квадранте молочной железы и поражении подмышечных лимфоузлов, особенно в сочетании с другими факторами риска, необходимо рассмотреть возможность облучения паракстernalной области.

Пациенты РМЖ $pT_2N_1M_0$ после радикальной мастэктомии требуют индивидуального подхода. При наличии факторов риска целесообразно облучение хотя бы грудной стенки, в ряде случаев надподключичных, а также паракстernalных и подмышечных лимфоузлов. В некоторых ситуациях оставить данную категорию пациенток без облучения, не взвесив тщательно все аргументы «за» и «против», было бы опрометчиво [11].

Французское исследование 4283 пациенток после мастэктомии с или без ЛТ за период с 1980 по 2013 гг.,

позволило оценить рецидив и общую выживаемость у пациентов с pN_{0-1mic} на основе многомерного анализа (логистическая регрессия и модель Кокса). Более половины пациентов с pN_{0-1mic} исследуемой когорты получили ЛТ, что увеличило безрецидивную и общую выживаемость. Сопоставление пациентов с pN_{0-1mic} на основе анализа количества клинико-патологических факторов риска рецидива позволило выявить субпопуляцию более высокого риска (≥ 3 фактора риска рецидива), где ЛТ не улучшила результаты лечения пациентов [12].

В китайском исследовании 2022 г. за 7-летний период наблюдения изучена группа пациенток РМЖ $pT_{1-2}N_1$ ($n=548$), которым выполнена мастэктомия [13]. Признаки высокого риска рецидива включают в себя возраст пациентки, количество положительных лимфатических узлов, Т-стадию и индекс Ki67. Различия в выживаемости и локальном рецидиве сравнивали по группам, причем группа с ЛТ составила 259, а без ЛТ – 289 пациенток. Медиана наблюдения составила 69 мес, при этом 5-летний показатель безрецидивной, общей выживаемости, рецидива в общей когорте составили 90,2, 97,4 и 3,6 % соответственно. ЛТ существенно не улучшила данные результаты во всей когорте.

Пациенты были разделены на группы низкого риска (без или с одним фактором риска) и высокого риска (с двумя и более факторами риска). По данным одномерного и многофакторного анализа, относительный риск в группе высокого риска ($OP = 1,81$; 95 % ДИ 1,11–2,98, $p=0,02$) оказался самостоятельным фактором прогноза безрецидивной выживаемости. В группе высокого риска ЛТ улучшила безрецидивную выживаемость с 81,4 до 91,9 % и общую выживаемость – с 95,5 до 98,6 % и снизила 5-летний показатель местного рецидива с 5,6 до 1,4 % соответственно ($p < 0,01$, $p = 0,05$ и $p = 0,06$). Тем не менее, в группе низкого риска не наблюдалось никакой пользы для выживаемости от ЛТ ($p=0,45$, $p=0,51$ и $p=0,99$ соответственно). В многофакторном анализе ЛТ оставалась независимым прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости ($OP = 0,50$; 95 % ДИ 0,24–1,00, $p=0,05$) в группе высокого риска.

Таким образом, ЛТ значительно улучшила безрецидивную выживаемость у пациентов РМЖ $pT_{1-2}N_1$ с высоким риском, но не у пациентов с низким риском [13].

Frandsen J.E. et al проанализировали результаты лечения 219 пациенток после мастэктомии моложе 40 лет, с размером опухолевого узла T_{1-2} , с N_0 , с и без ЛТ [14].

Из этих 219 пациенток 38 получили облучение после мастэктомии и 181 – нет. У женщин, получавших облучение после мастэктомии, не наблюдали рецидивы. Для женщин, не получавших облучение после мастэктомии, выживаемость без локального прогрессирования составила 94,7 и 89,7 % в течение 5 и 10 лет соответственно. Лимфоваскулярная инвазия была единственным фактором, предсказывающим рецидив. Для женщин без лимфоваскулярной инвазии 5- и 10-летняя выживаемость без локального прогрессирования составила 96,0 и 93,3 % соответственно. Для женщин с лимфоваскулярной инвазией, которые не получали облучение после мастэктомии, безрецидивная выживаемость составила 89,1 % через 5 лет. Т.е. наличие лимфоваскулярной инвазии (независимо от других факторов риска) влияло на риск локального рецидива, и риск снижался при облучении [14].

Miyashita M. et al провели ретроспективное многоцентровое исследование и выявили 658 пациенток с 1–3 положительными подмышечными лимфатическими узлами, которым выполнена мастэктомия в период с 1999 по 2012 гг. Среднее время наблюдения составило

7,3 года. Не было отмечено существенной разницы в безрецидивной выживаемости между группами с и без ЛТ ($p=0,36$). 8-летняя выживаемость с и без ЛТ составила 98,2 и 95,3 % соответственно. После сопоставления пациентов по показателям группы ЛТ по сравнению с группой без ЛТ продемонстрировала значительно лучший локорегионарный контроль ($p = 0,03$) во всей когорте. 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 97,8 и 88,4 % в группах с ЛТ и без ЛТ соответственно. В частности, безрецидивная выживаемость при HER2-положительном РМЖ значительно улучшилась по сравнению с предыдущими схемами лекарственного лечения ($p=0,03$) [15].

В 2014 г. по исследованию (EBCTCG) был опубликован мета-анализ о влиянии ЛТ [3]. Было доказано, что 20-летний уровень смертности от рака молочной железы снизился с 49,4 до 41,5 % (ОР 0,78; $p=0,01$). С данными результатами в 2016 г. согласилась экспертизная группа ASCO / ASTRO / SSO, что ЛТ снижает риск рецидива и влияет на смертность от рака молочной железы у пациентов РМЖ Т₁₋₂ с одним-тремя положительными подмышечными лимфатическими узлами. Тем не менее, группа ASCO/ASTRO/SSO также признала, что пациенты РМЖ Т₁₋₂ и одним-тремя положительными узлами являются гетерогенной группой с различными прогнозами. Они подчеркнули, что отдельные подгруппы пациентов в этой популяции, вероятно, будут иметь такой низкий риск рецидива, что польза от ЛТ может быть неочевидной.

В исследование EORTC 10981-22023 AMAROS (After Mapping of the Axilla, Radiotherapy or Surgery?) были включены пациенты с клинически негативными лимфатическими узлами, которые оказались положительными при плановом гистологическом исследовании SLN, но при этом диаметр поражения был менее 3 см (примерно 17 % каждой группы перенесли мастэктомию). В исследование сообщалось о 5-летней частоте подмышечных рецидивов 0,43 % после лимфаденэктомии и 1,19 % в группе где применялась ЛТ, но при этом значительно более низкие показатели клинической лимфадемы в группе лучевой терапии по сравнению с группой хирургического лечения (23 по сравнению с 11 %; $p < 0,0001$) [1].

Влияние лучевой терапии на осложнения при реконструкции молочной железы: ранние и поздние

Рассмотрим только местные реакции на область реконструированной молочной железы (местные лучевые повреждения). Лучевые реакции в зоне облучения делят на ранние и поздние. К ранним местным реакциям относят лучевые повреждения, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после нее. Ранние лучевые реакции в виде эритемы, сухого и влажного эпидермита лечат консервативно.

Поздние лучевые повреждения кожи проявляются в виде атрофического или гипертрофического дерматита, лучевых язв. Лечение носит характер консервативного или хирургического (лучевые язвы) [16].

Другим актуальным вопросом остается необходимость ЛТ на реконструированную молочную железу после под кожных или кожесохранных мастэктомий, в том числе в зависимости от варианта реконструкции (лоскуты или силиконовые эндопротезы, одномоментная одноступенчатая или двухэтапная или отсроченная).

Группа ОРВС-2021 высказала следующие замечания о под кожной мастэктомии: предполагаемая ЛТ не должна влиять на разрез кожи молочной железы, не препятствовать свободной пересадке сосково-ареолярного

комплекса, а также хирургическая техника не должна зависеть от ЛТ, нельзя сохранять ткань молочной железы, чтобы заранее уменьшить риск осложнений. Кожесохранные и под кожные мастэктомии являются разновидностями мастэктомий, но при этих операциях всегда высок риск оставления не удаленных тканей молочной железы.

Остаются вопросы о влиянии ЛТ на лоскуты или экспандеры/эндопротезы, а именно, когда проводить лучевую терапию до или после реконструкции?

ЛТ аутологичных лоскутов при реконструкции молочной железы вызывает следующие осложнения: фиброз лоскута, некроз жира. Альтернатива аутологичным лоскутам – это двухэтапная реконструкция; изначально применение экспандера, далее ЛТ и замена экспандера на лоскуты.

Безусловно, самым применяемым методом реконструкции молочной железы при РМЖ являются эндопротезы. Потеря имплантатов после ЛТ составляет 9,1 против 0,5 % в группе без ЛТ. Для предупреждения данного осложнения можно применять двухэтапную одномоментную реконструкцию, изначально устанавливать экспандер молочной железы, с последующим вторым этапом в виде замены экспандера на эндопротез. Так как реконструкция молочной железы эндопротезами предпочтительна лоскутной методике, а именно из-за возраста пациенток, из-за длительности операции, поэтому двухэтапная одномоментная реконструкция молочной железы в случае ЛТ выигрывает [17].

Гулян И.С. с соавт. провели экспериментальное исследование влияния вторичного излучения в случае реконструкции эндопротезами. Объектами исследования были: грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Mentor объемом 225 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Arion объемом 350 мл, полиуретановый имплантат фирмы Silimed объемом 360 мл, грудной текстурированный силиконовый имплантат фирмы Allergan объемом 295 мл и тканевой экспандер фирмы Allergan объемом 350 мл с физраствором. В начале и по завершении эксперимента измерялся спектр фонового излучения. Воздействие тормозного фотонного излучения с номинальной энергией от 100 до 700 кэВ на силиконовые имплантаты и тканевой экспандер, заполненный физиологическим раствором, возможно является одной из причин развития капсулярных контрактур после ЛТ. Генерация рассеянного излучения в диапазоне 300–600 кэВ на экспандере была меньше, чем на имплантатах на 8–20 %, что создает предпосылки для его использования во время ЛТ [18].

Влияние хирургической техники расположения эндопротеза относительно большой грудной мышцы и ЛТ в послеоперационном периоде на осложнения было проанализировано в следующих научных работах.

В последние годы отмечена тенденция к препекторальной реконструкции силиконовым эндопротезом при РМЖ, что связано с меньшим болевым синдромом и отсутствием эффекта анимации [19].

Elswick S.M. et al проанализировали данные для пациенток РМЖ, которым выполнена препекторальная реконструкция молочной железы силиконовыми эндопротезами. Препекторальная реконструкция включала 93 операции у 54 женщин, перенесших одномоментную двухэтапную реконструкцию (39 двусторонних и 15 односторонних) и одностороннюю ЛТ после мастэктомии. Среднее время наблюдения 19 мес после мастэктомии и реконструкции тканевым экспандером и 9 мес с момента установки эндопротеза. Общие показатели осложнений в облученных и необлученных сторонах

нах были следующими: инфекция – 18,5 против 7,7 %; серома – 5,6 против 5,1 %; некроз кожи 1,9 против 2,6 %; капсуллярная контрактура – 1,9 против 0 %; гематома – 1,9 против 2,6 %; и экструзия – 1,9 против 0 %. При однофакторном анализе не было выявлено факторов риска, связанных с какими-либо осложнениями, включая лучевую терапию [20].

Группа OPBC-2021 не пришла к выводу, связана ли реконструкция на основе препекторальных имплантатов с более высоким риском осложнений, чем субпекторальное расположение имплантатов в сочетании с ЛТ.

Chopra Sh. et al, 2021 г. проанализировали влияние препекторальной и субпекторальной реконструкции эндопротезом с сетками и без после ПМЭ/КМЭ и влияние ЛТ на разные реконструкции. В исследование было включено 2000 пациенток с препекторальной реконструкцией с ацеллюлярным дермальным матриксом (АДМ)/синтетической сеткой [21]. Отметим, что препекторальная реконструкция молочной железы при РМЖ – новый перспективный метод.

Частота потери имплантатов была отмечена в большинстве рассмотренных исследований (22 исследования). Интересно, что частота потери имплантата уменьшается с размерами сетки, используемой для покрытия имплантата. При полном покрытии имплантата показатель колеблется от 1 до 18 %, снижается при частичном покрытии до 0–8 %. В проспективном исследовании (78 пациентов с помощью АДМ препекторальной реконструкции молочной железы на основе имплантатов) сообщалось о частоте потери имплантатов 10 %. При рассмотрении только групп с ЛТ не обнаружено статистически значимой частоты потери имплантатов между двумя группами 19,3 и 15,4 %. Большая часть решений об удалении протезов была вызвана инфекцией. Более высокая частота потери субмышечных имплантатов, чем в препекторальной группе, была связана с желанием пациенток удалить имплантат после облучения молочной железы из-за миграции имплантата, капсуллярной контрактуры и клинического дискомфорта. Этой группе пациенток выполняют или аутологичную реконструкцию, или замену имплантата в новую препекторальную плоскость. В исследованиях, в которых не использовалась сетка, авторы сообщили об отсутствии потери имплантата при реконструкции имплантата в препекторальной плоскости после периода наблюдения 51,5 мес. Исследование также показало, что курение было связано со значительной более высоким риском послеоперационной капсуллярной контрактуры. Капсуллярная контрактура зависит от времени и может возникнуть через 2–3 года. При препекторальной реконструкции молочной железы на основе имплантатов без сетки, риск контрактуры составил 3,8 % в течение среднего периода наблюдения 51,5 мес. Этот вывод можно отнести к использованию текстурированного имплантата [21].

Для сравнения, влияние ЛТ у пациентов, у которых была субпекторальная реконструкция молочной железы на основе имплантатов, частота контрактуры была значительно выше, чем для препекторальных пациентов с ЛТ (52,2 против 16,1 %; $p=0,0018$). Тяжесть капсуллярной контрактуры (3 или 4 степени) была больше в субпекторальной когорте, получавшей ЛТ. Частота капсуллярной контрактуры при препекторальных реконструкциях составляет около 3–10 %. При анализе подгрупп сообщалось о более высоких показателях капсуллярных контрактур в некоторых исследованиях, которые со временем значительно снизились с использованием АДМ. Так, средние показатели капсуллярной контрактуры при частичном покрытии АДМ ниже (3,6 %), чем при ис-

пользовании АДМ при частичном покрытии (5,2 %), а при использовании TiloopR сетки составляет около 4 %. Частота потери имплантата около 5,2 % при АДМ и 3–3,5 % в группе синтетической сетки [22].

В работе 2021 г. проанализированы данные 1927 пациенток с одномоментной реконструкцией и 1546 пациенток с отсроченной реконструкцией молочной железы (всего 3473 реконструкции). Ранние осложнения включали потерю лоскута, жировой некроз, тромбоз, серому, гематому, инфекцию. Поздние осложнения включали фиброз или контрактуру, тяжелую асимметрию, гиперпигментацию и уменьшение объема лоскута [23]. Одномоментная реконструкция молочной железы не продемонстрировала значительного увеличения частоты осложнений в сравнении с двухэтапной. Так, жировой некроз отмечен у 14,9 и 8,1 % ($p=0,076$), потеря лоскута 0,9 и 1,8 % ($p=0,295$), гематома 1,9 и 1,1 % ($p=0,247$), инфекция 11,7 и 4,7 % ($p=0,155$) и тромбоз 1,5 и 3,4 % ($p=0,150$) соответственно. Серомы встречались реже при одномоментной реконструкции: 2,7 против 10,6 % при отсроченной реконструкции ($p=0,042$) [23].

Реконструкция молочной железы в сочетании с ЛТ снижает риск рецидива РМЖ, однако растет процент осложнений и в первую очередь – частота капсуллярных контрактур в случае реконструкции имплантатами [24].

Weber W.P. et al, 2022 г. рекомендуют при выполнении ПМЭ или КМЭ с реконструкцией и с планируемой ЛТ после операции выполнять классический объем операции, не оставлять часть ткани молочной железы для снижения риска осложнений. При необходимости в ЛТ предпочтительнее одномоментная аутологичная реконструкция. Но ЛТ не является абсолютным противопоказанием и для постоянных имплантатов, экспандеров, или использования сетки. Также форма и размер реконструированной молочной железы важны для планирования ЛТ [6].

При ПМЭ частота частичного или полного некроза сосков составляет 15,0 %, а частота осложнений была выше, чем при КМЭ (22,6 против 14,0 % соответственно). Более высокая общая частота осложнений была обусловлена частотой некроза сосков в группе с ПМЭ (15,0 %) [2].

Заключение

Надо отметить, что показания к ЛТ после операции мастэктомии или ПМЭ/КМЭ с реконструкцией при размере опухолевого узла более 5 см и/или наличии поражения 4 и более лимфатических узлов неоспоримы. В промежуточной группе риска рецидива РМЖ, т.е. при размере опухолевого узла до 5 см и поражении 1–3 лимфатических узлов ЛТ необходимо рассматривать при наличии предикторов повышенного риска рецидива.

Исключение ЛТ из плана лечения РМЖ – это снижение процента осложнений, вызванных ЛТ, например при реконструкции имплантатами – это снижение капсуллярных контрактур. И, как следствие, повышение качества жизни пациенток, уменьшение повторных операций в случае развития осложнений, а значит это экономически выгодно.

В последние годы в связи с увеличением потребности в различных вариантах реконструкции молочной железы перед хирургом и радиотерапевтом возникла задача выбора оптимальной последовательности реконструкции железы, а также снижения риска развития постлучевых осложнений. Лучевая терапия, наряду со снижением риска рецидива заболевания, повышает риск развития осложнений после реконструкции молочной железы и, наоборот, реконструированная молочная же-

леза может вызвать сложности для радиолога для правильной доставки необходимой дозы облучения. Свести к минимуму частоту и тяжесть осложнений после проведения лучевой терапии на реконструированную же-

зу без ущерба для онкологических или косметических результатов – важная и общая междисциплинарная цель для онкологов и радиотерапевтов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Montero A., Ciérvide R., García-Aranda M., Rubio C. Postmastectomy Radiation Therapy in Early Breast Cancer: Utility or Futility? Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;147:10288. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102887>.
- Agha R.A., Omran Y.A.I., Wellstead G., Sagoo H. Systematic Review of Therapeutic Nipple-Sparing Versus Skin-Sparing Mastectomy. BJS Open. 2018;3;2:135-145. doi: 10.1002/bjs5.50119.
- McGale P., Taylor C., Correa C. et al. Effect of Radiotherapy after Mastectomy and Axillary Surgery on 10-Year Recurrence and 20-Year Breast Cancer Mortality: Meta-Analysis of Individual Patient Data For 8135 Women in 22 Randomised Trials. Lancet. 2014;383:9935:2127-2135. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- Wang K., Jin X., Wang W.J., et al. The Role of Postmastectomy Radiation in Patients with Ypn0 Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. BMC Cancer. 2022;21;1:728. doi: 10.1186/s12885-021-08423-1.
- Nikyara N., Tegnlieusb E., Valachis A. Adjuvant Locoregional Radiation Therapy in Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2022;33:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.010>.
- Weber W.P., Shaw J., Pusic A., et al. Oncoplastic Breast Consortium Recommendations for Mastectomy and Whole Breast Reconstruction in the Setting of Post-Mastectomy Radiation Therapy. Breast. 2022;63:123-139. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.008.
- Hehr Th., Baumann R., Budach W. Radiotherapy after Skin-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Intermediate-Risk Breast Cancer: Indication and Technical Considerations. Strahlenther Onkol. 2019;195;11:949-963. doi: 10.1007/s00066-019-01507-9.
- Cihan Y.B., Sarigoz T. Role of Postmastectomy Radiation Therapy in Breast Cancer Patients with T1-2 And 1-3 Positive Lymph Nodes. Onco. Targets. Ther. 2016;9:5587-5595. doi: 10.2147/OTT.S106871.
- Chen F., Pu F. Role of Postmastectomy Radiotherapy in Early-Stage (T1-2N0-1M0) Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. Onco. Targets. Ther. 2017;10:2009-2016. doi: 10.2147/OTT.S123803.
- Jaoude J.A., Azambuja E., Makki M., et al. Post-Mastectomy Radiation Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer Patients: Analysis of the HERA Trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2020;106;3)503-510. doi: 10.1016/ijrobp.2019.10.022.
- Деньгина Н.В. Особые показания к адьювантной лучевой терапии при раке молочной железы T2N1M0 после радикальной мастэктомии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 6. С. 12-15. [Dengina N.V. Special Indications for Adjuvant Radiation Therapy for Breast Cancer T2N1M0 after Radical Mastectomy. *Effektivnaya Farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2017;6:12-15 (In Russ.)].
- Forissier V., Tallet A., Cohen M., et al. Is Post-Mastectomy Radiation Therapy Contributive in pN0-1mi Breast Cancer Patients? Results of a French Multi-Centric Cohort. Eur. J. Cancer. 2017;87:47-57. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.004
- Xu F-F., Cao L., Xu Ch., et al. Practical Model to Optimize the Strategy of Adjuvant Postmastectomy Radiotherapy in T1-2N1 Breast Cancer With Modern Systemic Therapy. Front Oncol. 2022;12:789198. doi: 10.3389/fonc.2022.789198.
- Frandsen J.E., Cannon G., Kokeny K.E., et al. Is Radiation Indicated for Young Women with Early Stage, Node-Negative Breast Cancer after Mastectomy? A Multi-Institution, Retrospective Review. Breast J. 2018;24;1:7-11. doi: 10.1111/bj.12827.
- Miyashita M., Tada H., Suzuki A. Minimal Impact of Postmastectomy Radiation Therapy on Locoregional Recurrence for Breast Cancer Patients with 1 to 3 Positive Lymph Nodes in the Modern Treatment Era. Surg. Oncol. 2017;26;2:163-170. doi: 10.1016/j.suronc.2017.03.003.
- Галченко Л.И., Маточкин В.В. Лучевые осложнения при лучевой терапии: Учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2015. 30 с. [Galchenko L.I., Matochkin V.V. *Luchevyye Oslozhneniya pri Luchevoy Terapii* = Radiation Complications in Radiation Therapy. A Textbook for Students. Irkutsk Publ., 2015. 30 p. (In Russ.)].
- Montero A., Ciérvide R., García-Aranda M., Rubio C. Postmastectomy Radiation Therapy in Early Breast Cancer: Utility or Futility? Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;147:10288. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102887>.
- Гулян И.С., Никифорова Н.О., Кустов В.Н. и др. Генерация вторичного излучения на поверхности эндопротезов, используемых для реконструкции молочной железы при мастэктомии, после проведения лучевой терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 59-62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62. [Gulyan I.S., Nikiforova N.O., Kustov V.N., et al. Generation of Secondary Radiation on the Surface of Endoprostheses Used for Breast Reconstruction During Mastectomy, after Radiation Therapy. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Pacific Medical Journal. 2020;4:59-62. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-59-62 (In Russ.)].
- Mitchell M.P., Wagner J., Butterworth J. Subcutaneous Implant-Based Breast Reconstruction, a Modern Challenge in Postmastectomy Radiation Planning. Pract. Radiat. Oncol. 2018;8;3:153-156. doi: 10.1016/j.prro.2017.09.001.
- Elswick S.M., Harless Ch.A., Bishop S.N., et al. Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy. Plast. Reconstr. Surg. 2018;142;1:1-12. doi: 10.1097/PRS.0000000000004453.
- Chopra Sh., Al-Ishaq Z., Vidya R. The Journey of Prepectoral Breast Reconstruction Through Time. World J. Plast. Surg. 2021;10;2:3-13. doi: 10.29252/wjps.10.2.3.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2022. 2022.
- Hershenhouse K.S., Bick K., Shauly O., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Immediate Versus Delayed Autologous Breast Reconstruction in the Setting of Post-Mastectomy Adjuvant Radiation Therapy. J. Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021;74;5:931-944. doi: 10.1016/j.bjps.2020.11.027.
- Zernov K.Y., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., et al. Breast Reconstruction and Radiotherapy. Malignant Tumours. 2017;1:30-36. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-30-36.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

М.В. Лукин¹, Е.А. Бруй², А.Г. Левчук¹, А.А. Боршевецкая¹, В.А. Фокин¹, В.М. Пучнин²,
А.В. Щелокова², Н.А. Анохина¹, Л.Э. Галяутдинова¹, В.С. Егорова¹, К.С. Анпилогова¹

ИНОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ КИСТИ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Национальный исследовательский университет ИТМО, физико-технический мегафакультет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: К.С. Анпилогова, e-mail: kristina-anp@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель исследования: Определение диагностических возможностей специализированного метаустройства, предназначенного для выявления магнитно-резонансных признаков патологических изменений кистей рук (в том числе ранних), у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы: В исследовании было рассмотрено магнитно-резонансное метаустройство для исследования кистей с магнитной индукцией 1,5 Тл. Обследовано 26 человек, 10 из которых было выполнено исследование с применением стандартной катушки для исследования коленного сустава и 16 – с помощью метаустройства, получены магнитно-резонансные изображения T₁-ВИ, T₂-ВИ, PD FS-ВИ. Изображения оценивались рентгенологами по 5-балльной шкале Likert.

Результаты: Изображения, полученные с использованием метаустройства, характеризовались приемлемыми и сопоставимыми абсолютными и относительными значениями соотношения сигнал/шум с изображениями, полученными с использованием стандартной катушки при одинаковом пространственном разрешении и при уменьшении входной мощности в среднем в 18 раз при магнитной индукции 1,5 Тл. По критериям качества изображения в отношении наличия/отсутствия артефактов средняя оценка для метаустройства (4,33) была несколько выше оценки для специализированной катушки (4,25). Меньшая оценка стандартной катушки, в том числе относительно артефактов, говорит о более низкой восприимчивости метаустройства к различным факторам, обуславливающим возникновение артефактов на МР-томограммах.

Обсуждение: Анализ собранных оценок независимых экспертов свидетельствует о том, что диагностические характеристики магнитно-резонансных изображений кисти, полученных с помощью метаустройства на основе проводов (для 1,5 Тл), – хорошего и среднего уровня, причем они сравнимы, а также превосходят по всем критериям стандартные подходы.

Выводы/Заключение: Проведенная оценка качества полученных изображений демонстрирует приемлемое качество визуализации и отражает возможность их применения в клинической практике, принимая во внимание проводящиеся доработки и оптимизацию всего набора импульсных последовательностей для МРТ кисти.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, ревматоидный артрит, специализированное метаустройство, кисть руки

Для цитирования: Лукин М.В., Бруй Е.А., Левчук А.Г., Боршевецкая А.А., Фокин В.А., Пучнин В.М., Щелокова А.В., Анохина Н.А., Галяутдинова Л.Э., Егорова В.С., Анпилогова К.С. Инновационный подход к магнитно-резонансной томографии кисти // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 46–51. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-46-51

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-46-51

М.В. Lukin¹, Е.А. Brui², А.Г. Levchuk¹, А.А. Borschetskaya¹, В.А. Fokin¹, В.М. Puchnin²,
А.В. Shchelokova², Н.А. Anokhina¹, Л.Э. Galyautdinova¹, В.С. Egorova¹, К.С. Anpilogova¹

An Innovative Approach to Magnetic Resonance Imaging of the Wrist

¹ V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² National Research University IFMO, Faculty of Physics and Technology, St. Petersburg, Russia

Contact person: K.S. Anpilogova, e-mail: kristina-anp@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Determination of the diagnostic capabilities of a specialized metadevice designed to detect magnetic resonance signs of pathological changes in the hands (including early ones) in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods: The study considered a metadevice for imaging of hands with magnetic induction 1.5 T. 26 people were examined, 10 of whom were studied using a standard coil for examining the knee joint and 16 using a metadevice, magnetic resonance images T₁-VI, T₂-VI, PD FS-VI were obtained. The images were evaluated by radiologists on a 5-point scale Likert.

Results: The images acquired using the metadevice had acceptable and peer-reviewed absolute and relative signal-to-noise ratios with images obtained using a standard pattern at the same resolution deviation and measuring input power at an average of 18 times for 1.5 T. In terms of image quality criteria for the presence/absence of arthritis, the average score for the metadevice (4.33) is slightly higher than the score for the specialized coil (4.25). The lower score of the standard coil, including on the issue of artifacts, indicates a lower susceptibility of the metadevice to various factors that give artifacts on MRI.

Discussion: The analysis of the collected assessments of independent experts indicates that the diagnostic characteristics of magnetic resonance images of the hand obtained using wire-based metadevices (for 1.5 T) are of good and average levels, and are comparable, and also surpass the standard approaches in all criteria.

Conclusions/Conclusion: The assessment of the quality of the obtained images demonstrates the acceptable quality of imaging and reflects the possibility of their application in clinical practice, taking into account ongoing improvements and optimization of the entire set of pulse sequences for MRI of the hand.

Keywords: magnetic resonance imaging, rheumatoid arthritis, specialized metadevice, hands

For citation: Lukin MV, Brui EA, Levchuk AG, Borshevetskaya AA, Fokin VA, Puchnin VM, Shchelokova AV, Anokhina NA, Galyautdinova LE, Egorova VS, Anpilogova KS. An Innovative Approach to Magnetic Resonance Imaging of the Wrist. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):46–51. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-46-51

Введение.

По данным официальной статистики, приведенной в клинических рекомендациях «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г. 18.10.2021) [1], в 2017 г. в России зарегистрировано более 300 тыс. пациентов с ревматоидным артритом (РА), в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 0,6 % от общей популяции. Соотношение женщин к мужчинам – 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст – 40–55 лет.

Характерным для РА считается симметричное полиартикулярное воспаление пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов. В ряде случаев на ранних стадиях преувеличивает поражение плюснефаланговых или крупных суставов.

Основным методом инструментальной диагностики РА является рентгенография суставов, однако наибольшей информативностью она обладает только при 3-й и 4-й стадиях поражения суставов (по Штейнброкеру), что затрудняет раннюю постановку диагноза и назначение лечения.

Ультразвуковая диагностика используется как дополнительный метод визуализации и динамического мониторинга активности заболевания.

Компьютерная томография в рутинной практике не используется для диагностики ревматоидного артрита. Однако разработаны и стандартизированы протоколы описания конусно-лучевой компьютерной томографии [2] для пациентов с развернутой и поздней стадиями РА.

Современным неинвазивным и безопасным методом диагностики на ранних стадиях заболевания является магнитно-резонансная томография (МРТ). Кроме того, данные МРТ используются для балльной оценки активности заболевания и его прогрессирования, помогая определить прогноз и дальнейшую тактику лечения.

Среди всех современных методов медицинской визуализации кистей МРТ характеризуется наиболее высокой чувствительностью в выявлении воспалительного и деструктивного процесса в суставах [3]. Основной импульсной последовательностью, позволяющей визуализировать патологические изменения, является T_1 -ВИ, в т.ч., с внутривенным контрастным усилением, а $PD\ FS$ (изображения протонной плотности с жироподавлением), $T_1\text{-}FS\text{-}ВИ$ и $T_2\text{-}ВИ$ и др. используются для получения дополнительной клинически значимой информации о характеристиках патологических изменений. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику различных ревматических артропатий, включающих псориатический, подагрический артриты, системную красную волчанку, болезнь Крейна, болезнь Де Кервена и др., оценивать активность заболевания и определять дальнейший прогноз.

Однако, по мнению ряда экспертов, говорить о широком внедрении МРТ в качестве основного инструментального метода диагностики пока рано [4]. Главным препятствием к этому является сложность метода и ограниченная доступность к современным высокопольным МР-томографам, оснащенным специальными локальными катушками для кисти. Способ выполнения

исследования заключается в укладке пациента на живот и помещении кисти в специальную катушку, подключенную к МР-томографу. К сожалению, в настоящее время не во всех клиниках, проводящих МР-исследование, присутствуют такие катушки, и одной из причин является их высокая первоначальная стоимость и стоимость постоянного обслуживания из-за хрупкости ключевых элементов. Поэтому достаточно часто для получения МР-изображений кисти используют катушки для исследования коленных суставов или гибкие катушки. Главное условие качественно выполненного исследования – ровная ось положения дистального отдела верхней конечности. Однако помимо специфической укладки, кроме артефактов от движения, также могут возникать артефакты от неоптимального подавления сигналов от жира, артефакты от металла, радиочастотного шума, фазового кодирования и химического сдвига. Конечно, за счет усовершенствованных за последние годы технологий, в том числе параллельного сбора данных, обеспечивающих одновременно высокое пространственное разрешение и быстрое сканирование, вышеуказанные проблемы могут быть решены. Однако оснащенность таким современным оборудованием лечебно-профилактических учреждений страны остается крайне низкой, особенно в регионах. Таким образом, несмотря на очевидные преимущества МРТ в диагностике ревматологических заболеваний, включающих исследование кисти, есть множество направлений изучения и усовершенствования данной методики.

В последние годы активно исследуется возможность применения ряда новых радиочастотных (РЧ) устройств, основанных на материалах с высокой диэлектрической проницаемостью [5–7], либо на метаматериалах на основе проводов [4, 8, 9], для улучшения качества МРТ изображений. Такие устройства используются для повышения отношения сигнал/шум от области интереса за счет фокусировки в ней радиочастотного магнитного поля встроенной в корпус томографа приемно-передающей РЧ-катушки типа «птичья клетка». Как правило, подобные устройства не содержат электронных компонентов, недороги в производстве и могут быть использованы с большинством клинических МР-томографов. Поскольку такие устройства не требуют подключения к РЧ-блоку томографа, не возникает необходимости в изменении программного обеспечения, а отсутствие кабеля снимает ряд ограничений на их расположение относительно пациента.

Применительно к визуализации лучезапястного сустава было предложено использовать подкладки под кисть, выполненные в виде диэлектрических блоков [10] либо двумерных структур из проводов [4, 9], а также объемный резонатор, представляющий собой массив разомкнутых кольцевых резонаторов [11, 12]. Объемный резонатор был всесторонне исследован для полей 1,5 и 3,0 Тл как численно, так и экспериментально, и на текущий момент обладает наилучшими характеристиками среди предложенных альтернативных РЧ-устройств для сканирования кистей и лучезапястных суставов. Кроме того, было показано, что в поле 1,5 Тл это устройство помогает получить до 40 % более высокое отношение сигнал/шум при использовании клинических последовательностей для визуализации лучезапястного сустава

[13] по сравнению со стандартной приемо-передающей катушкой для конечностей. При этом способность устройства фокусировать РЧ-электромагнитное поле в своем внутреннем объеме позволяет значительно снизить радиочастотную нагрузку на тело пациента, что дает возможность применения оптимизированных высокоселективных импульсных последовательностей [14]. Эти свойства делают данное устройство привлекательной альтернативой существующим приемо-передающим катушкам для конечностей, которые ввиду своей универсальности часто используются в многопрофильных клиниках для визуализации различных суставов конечностей. Однако перед переходом к клиническому использованию нового РЧ-устройства, помимо оценки технических характеристик изображений, необходимо провести оценку диагностического их качества.

Таким образом метаустройства и возможное с их помощью прицельное исследование кисти и кистевого сустава потенциально могут повысить диагностическую точность исследования, в особенности для последовательностей с толщиной среза 1,0–1,5 мм. Однако вначале необходимо провести клиническую апробацию non-inferiority study для определения диагностической точности процедуры для базовой последовательности при проведении МРТ кисти с использованием метаустройства.

Цель исследования

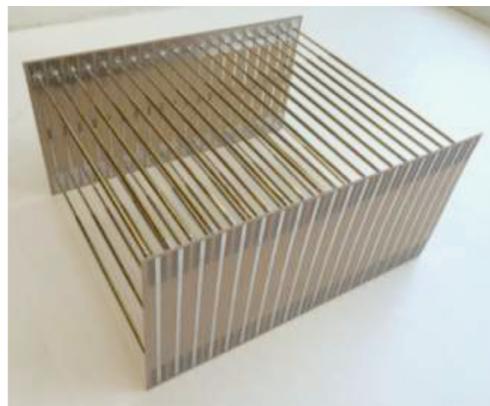
Определение диагностических возможностей метаустройства, предназначенного для выявления МР-признаков воспалительных и дегенеративных заболеваний кисти.

Нулевая гипотеза: диагностическое качество МР-изображений, полученных стандартным методом и с помощью метаустройства, сохраняется.

Материал и методы

В данной работе было использовано объемное метаустройство (рис. 1), состоящее из 20 разомкнутых кольцевых резонаторов. Каждый из резонаторов состоит из двух параллельных латунных проводов (длина $L = 262$ мм), находящихся на расстоянии $b = 100$ мм друг от друга. Концы проводов соединены в цепь через плоскопараллельные конденсаторы (médные полоски, напечатанные на обеих сторонах диэлектрической подложки Arlon 25N). Разомкнутые кольцевые резонаторы располагаются с шагом 12 мм и формируют массив (рис. 1 а). Настройка резонансной частоты устройства на ларморову частоту прецессии протонов молекул воды в поле 1,5 Тл (63,8 МГц) производилась при помощи подбора площади перекрытия полосков ($2,65 \times 55,33$ мм²), то есть за счет изменения емкости конденсаторов. Такая конструкция позволяет создавать равномерное радиочастотное магнитное поле во всем внутреннем объеме устройства ($100 \times 262 \times 244$ мм³), направленное вдоль оси структуры. При сканировании пациента метаустройство располагалось таким образом, чтобы создаваемое им РЧ магнитное поле было направлено перпендикулярно оси магнита. По этой причине сканирование пациентов проводилось в позиции лежа на животе с рукой, вытянутой вперед и полусогнутой в локте, что позволяло поместить кисть в центр метаустройства (рис. 1 б).

В ходе исследования возможностей метаустройств для выполнения исследований кисти и кистевого сустава на МР-томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, двумя опытными врачами-рентгенологами отделения МРТ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ со стажем работы не менее 12 лет была проведена оценка качества



а



б

Рис. 1. Общий вид метаустройства на основе кольцевых резонаторов (а). Демонстрация метаустройства в сборке (в пластиковом корпусе) с укладкой пациента для исследования кисти и кистевого сустава (б). Кисть позиционирована внутри метаустройства ладонью вниз

Fig. 1. General view of the metadevice based on ring resonators (a). Demonstration of the assembled metadevice (in a plastic case) with patient positioning for examination of the hand and wrist joint (б). The hand is positioned inside the metadevice, palm down

и клинической ценности получаемых с помощью них МР-изображений.

Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (выписка № 300614 от 10.02.2021).

Основной задачей было сравнить диагностическое качество МР-изображений кистей и кистевых суставов, полученных с помощью стандартного оборудования и с помощью метаустройства. Всего было обследовано 16 пациентов с диагнозом ревматоидного артрита и 10 здоровых добровольцев (возраст от 23 до 65 лет). Были получены T₁-ВИ и T₂-ВИ (турбо спин-эхо), PD-fs-ВИ (изображения «протонной плотности») с подавлением сигнала от жировой ткани в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Параметры использованных импульсных последовательностей представлены в табл. 1.

Изображения оценивались рентгенологами по 5-балльной шкале Likert, где 1 – недостаточное качество; 2 – плохое качество; 3 – среднее качество; 4 – хорошее качество; 5 – отличное качество.

Каждый из респондентов оценивал набор парных исследований (полученных с помощью стандартного оборудования и метаустройства) для исследуемых 1–26, и им были заданы следующие вопросы с вариантами ответов согласно шкале Likert:

А. Оцените общее диагностическое качество изображений: возможно ли использование данных изображений в клинической практике?

Таблица 1
Параметры использованных импульсных последовательностей
Parameters of the used pulse sequences

Показатель ИП	TR	TE	FoV	FA	Матрица, мм	Воксель, мм
T ₁ -Vibe	18,6	7,31	97×120	10	320×218	0,38×0,38×0,5
PD_tse_fs_cor	3000	41	148×220	150	320×173	0,68×0,68×2,5
PD_tse_fs_tra	7000	34	96×129	150	256×192	0,25×0,25×4
PD_tse_fs_sag	5120	33	163×180	150	256×174	0,35×0,35×3
T ₁ -tse_cor	718	15	200×220	150	320×234	0,68×0,68×3

- Б. Оцените качество изображений в отношении наличия/отсутствия артефактов?
 В. Оцените качество детализации структур костной ткани кисти на изображениях?
 Г. Оцените качество детализации структур хрящевой ткани суставов кисти на изображениях?

Всего было исследовано 26 чел., 10 из которых было выполнено исследование с применением стандартной катушки для исследования коленного сустава и 16 – с помощью метаустройства с использованием 4 критериев (вопросы А, Б, В и Г). Баллы, полученные по результатам оценки двумя экспертами, были усреднены. Дополнительно был введен критерий S – суммарный усредненный балл.

Данные были распределены непараметрически, поэтому представлены в виде медианы (интерквартильный размах). Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2
Медиана и квартили
Median and quartiles

	А1	Б1	В1	Г1	А2	Б2	В2	Г2	С1	С2
0,25	1,33	1,33	1,33	1,67	3,00	3,33	3,00	3,33	1,58	3,17
медиана	4,33	4,00	4,67	4,00	4,67	4,33	4,33	4,33	4,25	4,33
0,75	4,67	4,17	4,67	4,33	4,67	4,42	4,42	4,67	4,42	4,60

Распределение исследований по группам включало буквенные и числовые обозначения, где 1-ая группа – это данные, полученные с помощью стандартной катушки, 2-ая группа – данные, полученные с помощью метаустройства, буквы А, Б, В и Г – соответствующие вопросы для оценки изображений. Сравнительный статистический анализ проведен между группами А1-А2, Б1-Б2, В1-В2, Г1-Г2, С1-С2 с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Уровень значимости $\alpha=0,05$. Значение p скорректировано с помощью поправки на множественность Холма (p -valuecorr). Проверялась нулевая гипотеза (H_0) об отсутствии различий в группах против альтернативной (H_1) о существовании различий в группах. Характеристика групп представлена в табл. 3.

Таблица 3
Характеристика сравниваемых групп
Characteristics of the compared groups

Группы сравнения	p-value	Гипотеза
А1-А2	0,059	H_0
Б1-Б2	0,176	H_0
В1-В2	0,071	H_0
Г1-Г2	0,037	H_0
С1-С2	0,047	H_0

При уровне значимости $\alpha=0,05$ принимается нулевая гипотеза об отсутствии различий в группах.

Результаты и обсуждение

Изображения, полученные с использованием метаустройства, характеризовались приемлемыми и сопоставимыми абсолютными и относительными значениями соотношения сигнал/шум с изображениями, полученными с использованием стандартной катушки при одинаковом пространственном разрешении и при уменьшении входной мощности в среднем в 18 раз для 1,5 Тл. Визуальные сходство и отличия представлены на рис. 3 и 4.



Рис. 3. МР-изображения кистей двух здоровых добровольцев, полученные на томографе 1,5 Тл со специализированной 4-канальной катушкой для коленного сустава (а, с) и разработанными метаустройством (б, д) – T₁-градиентное эхо (T₁-Vibe) (а, б) и T₂-ВИ (с, д)

Fig. 3. MR images of the hands of two healthy volunteers obtained on 1.5T MR scanner with a special 4-channel coil for the knee joint (a, c) and the developed metadevice (b, d) – T₁-gradient echo pulse sequences (T₁-Vibe) (a, b) and T₂-WI (c, d)

Анализ собранных оценок независимых экспертов позволяет сделать общий вывод о том, что диагностические характеристики МР-изображений кистей, полученных с помощью метаустройства на основе проводов (для 1,5 Тл), – хорошего и среднего уровня, и сравнимы по всем критериям с изображениями, получаемыми с помощью стандартных импульсных последовательностей (рис. 3 и 4 МР-изображения кистей). В частности, работа метаустройства для выборки из 10 здоровых добровольцев и 16 пациентов с ревматоидным артритом по диагностике качества изображений (вопросы А, Б, Г) получила средние оценки от 4,33 до 4,67, а специализированная 4-канальная катушка для коленных суставов – от 4,00 до 4,67. Среднее значение баллов для коленной катушки было выше, чем для метаустройства только для вопроса В (4,67), остальные были ниже. При этом по суммарной оценке – 4,33 (диапазон оценок 1–5) для метаустройства, 4,25 (диапазон оценок 4–5) – для специализированной 4-канальной катушкой для коленных суставов.

Метаустройство на основе проводов получило по всем вопросам более высокую оценку, чем традицион-

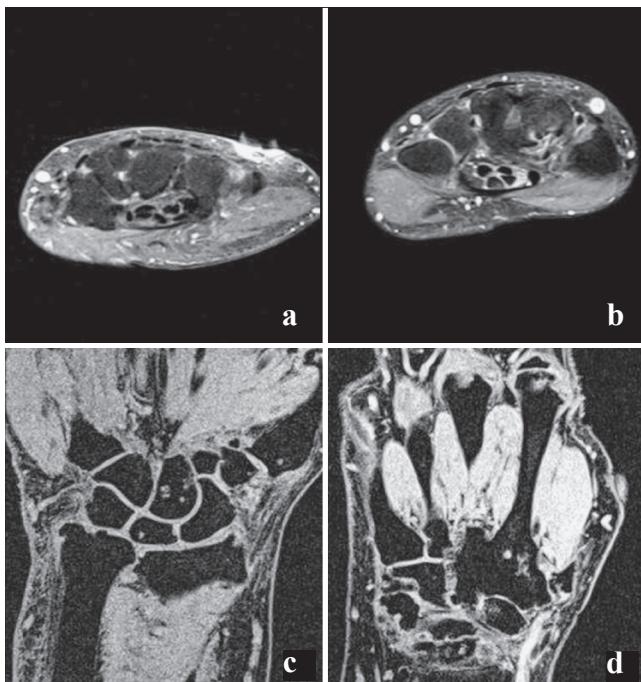


Рис. 4. МР изображения (T_1 -ВИ) двух пациентов с диагнозом ревматоидного артрита, полученные на томографе 1,5 Тл со специализированной 4-канальной катушкой для коленного сустава (а, с) и разработанным метаустройством (б, д) – PD-fs (а, б) и T_1 -градиентное эхо (Vibe) (с, д)

Fig. 4. MR images (T_1 -WI) of two patients diagnosed with rheumatoid arthritis obtained on a 1.5T MR scanner with a special 4-channel coil for the knee joint (a, c) and a metadevice (b, d) – PD-fs (a, b) and T_1 -gradient echo pulse sequences (T_1 -Vibe) (c, d)

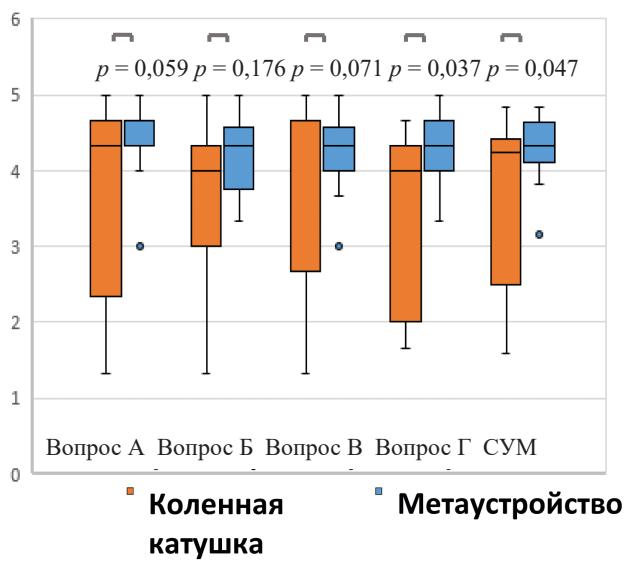


Рис. 5. Оценки качества МР-изображений по вопросам А, Б, В, Г (оранж. – МР-тромограф, синий – метаустройство)

Fig. 5. Quality stores of MR images on the issues A, B, V, Г (orange – MR scanner, blue – metadevice)

ный подход. Прежде всего, это касается вопроса об использовании изображений в клинической практике, который характеризовал общее диагностическое качество изображений – в случае с метаустройством средняя оценка была больше на 0,1 балла. При этом поле обзора изображений, полученных с метаустройством, было больше, чем для специализированной катушки, что связано с т.н. краевыми артефактами (потеря сигнала по краям приемо-передающей катушки), которые отсутствовали при использовании метаустройства. Учитывая данный

факт, за одинаковое время сканирования можно получить больше информации, что особенно актуально при исследовании такой небольшой области тела как кисть.

По критериям качества изображения в отношении наличия/отсутствия артефактов средняя оценка для метаустройства (4,33) несколько выше оценки для специализированной катушки для исследования коленного сустава (4,25). Меньшая оценка стандартной катушки по вопросу Б об артефактах говорит о более низкой восприимчивости метаустройства к различным факторам, обуславливающим артефакты на МР-томограммах. Однако следует учесть, что на некоторых изображениях со стандартной катушкой присутствовали артефакты от движения, что могло незначительно повлиять на решение независимых экспертов.

Отдельно следует остановиться на качестве визуализации костной и хрящевой ткани кисти. Меньшая чувствительность метаустройства к артефактам позволила получить более высокое соотношение сигнал/шум на T_1 -ВИ (GRE – градиентное эхо) и, как следствие, более высокое разрешение, что в свою очередь дало возможность более точно оценить структуру хрящевой ткани. При этом значимой разницы на PD-fs (изображения протонной плотности с жироподавлением) между специализированной катушкой и метаустройством выявлено не было.

Явным преимуществом метаустройства можно считать визуализацию структур исследуемой области в пределах всего поля обзора, в то время как при использовании стандартной катушки для коленного сустава имеет место потеря сигнала по краям поля обзора.

К недостаткам метаустройства можно отнести пространственную неоднородность РЧ-поля в области интереса. Однако эту проблему можно решить использованием специализированных РЧ-импульсов с варьируемой несущей частотой и амплитудой, корректирующей неоднородность РЧ-поля. Такие импульсы с успехом применяются в сверхвысокопольной МРТ, которой изначально присуща неоднородность возбуждающего РЧ-поля.

Ограничения работы: субоптимальная настройка последовательности для метаустройства из-за отсутствия исследовательского доступа к МР-оборудованию для оптимизации настроек импульсных последовательностей при использовании метаустройства. Отсутствие многоканальных приемных элементов для разработанной конфигурации метаустройства. Сравнение диагностического качества изображений было проведено только на группах здоровых добровольцев и пациентов с ревматоидным артритом.

Заключение

Проведенная оценка качества полученных изображений демонстрирует сравнимое качество визуализации и отражает возможность их применения в клинической практике, принимая во внимание проводящиеся доработки и оптимизацию всего набора импульсных последовательностей для МРТ кисти. Метаустройство позволяет существенно снизить РЧ-нагрузку, что открывает возможности в перспективном расширении допустимых показаний к проведению исследования МРТ, особенно для детей, и сокращению продолжительности сканирования. Кроме этого, учитывая низкую оснащенность специализированными катушками для исследования кистей большей части МРТ-диагностических подразделений РФ, метаустройства могут стать хорошей альтернативой как для исследований по показаниям, так и для скрининговых исследований, с учетом высокой информативности МРТ в выявлении патологий мягких тканей и хрящевых структур мелких суставов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ревматоидный артрит: Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2021.
- Макарова Д.В., Кушнir К.В. Стандартизованный протокол описания результатов конусно-лучевой компьютерной томографии кисти при ревматоидном артите // Клиническая медицина. 2015. Т.7, № 4. С. 135-140. doi: 10.17691/stm2015.7.4.18.
- Østergaard M., Boesen M. Imaging in Rheumatoid Arthritis: the Role of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography // La Radiologia Medica. 2019. No. 124. P. 1128–1141. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01014-y>.
- Webb A.G. Dielectric Materials in Magnetic Resonance // Concepts in Magnetic Resonance. Part A. 2011. V.38A. No. 4. P. 148–184.
- Shchelokova A., Ivanov V., Mikhailovskaya A., et al. Ceramic Resonators for Targeted Clinical Magnetic Resonance Imaging of the Breast // Nature Communications. 2020. V.11, No. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17598-3>.
- Rupprecht S., Sica C.T., Chen W., et al. Improvements of Transmit Efficiency and Receive Sensitivity with Ultrahigh Dielectric Constant (uHDC) Ceramics at 1.5 T and 3 T // Magnetic Resonance in Medicine. 2018. V.79, No. 5. P. 2842–2851. <https://doi.org/10.1002/mrm.26943>.
- Radu X., Dardenne X., Craeye C. Experimental Results and Discussion of Imaging with a Wire Medium for MRI Imaging Applications // IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium. 2007. P. 5499–5502.
- Motovilova E., Sandeep S., Hashimoto M., et al. Watertunable Highly Sub-Wavelength Spiral Resonator for Magnetic Field Enhancement of MRI Coils at 1.5 T // IEEE Access. 2019. No. 7. P. 90304–90315.
- Schmidt R., Slobozhanyuk A., Belov P., et al. Flexible and Compact Hybrid Metasurfaces for Enhanced Ultra High Field in Vivo Magnet-
- ic Resonance Imaging // Scientific Reports. 2017. V.7, No. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01932-9>.
- Zivkovic I., Teeuwisse W., Slobozhanyuk A., et al. High Permittivity Ceramics Improve the Transmit Field and Receive Efficiency of a Commercial Extremity Coil at 1.5 Tesla // Journal of Magnetic Resonance. 2019. No. 299. P. 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2018.12.013>.
- Shchelokova A.V., Slobozhanyuk A.P., Bruine P., et al. Experimental Investigation of a Metasurface Resonator for in Vivo Imaging at 1.5 T // Journal of Magnetic Resonance. 2018. No. 286. P. 78–81.
- Brui E.A., Shchelokova A.V., Zubkov M., et al. Adjustable Subwavelength Metasurface-Inspired Resonator for Magnetic Resonance Imaging // Physica Status Solidi (a). 2018. V.215, No. 5. P. 1700788.
- Shchelokova A.V., van den Berg C.A., Dobrykh D.A., et al. Volumetric Wireless Coil Based on Periodically Coupled Split-Loop Resonators for Clinical Wrist Imaging // Magnetic Resonance in Medicine. 2018. V.80, No. 4. P. 1726–1737.
- Nasonov A., Tikhonov P., Shchelokova A., et al. Assessing Safety and Transceive Performance of a Body Coil Combined with a Volumetric Wireless Coil for Wrist MRI at 3 T // Applied Magnetic Resonance. 2022. V.53, No. 12. P. 1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s00723-022-01502-x>.
- Brui E., Mikhailovskaya A., Solomakha G., et al. Volumetric Wireless Coil for Wrist MRI at 1.5 T as a Practical Alternative to Tx/Rx Extremity Coil: a Comparative Study // Journal of Magnetic Resonance. 2022. No. 339. P. 107209.
- Brui E.A., Rapacchi S., Bendahan D., et al. Comparative Analysis of SINC-Shaped and SLR Pulses Performance for Contiguous Multi-Slice Fast Spin-Echo Imaging Using Metamaterial-Based MRI // Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. 2021. V.34, No. 6. P. 929–938. <https://doi.org/10.1007/s10334-021-00937-w>.

REFERENCE

- Revmatoidnyy Artrit = Rheumatoid Arthritis. Clinical Recommendations. Moscow Publ., 2021. (In Russ.).
- Makarova D.V., Kushnir K.V. Standardized Protocol for Describing the Results of Cone-Beam Computed Tomography of the Hand in Rheumatoid Arthritis. Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine. 2015;74:135-140. doi: 10.17691/stm2015.7.4.18 (In Russ.).
- Østergaard M., Boesen M. Imaging in Rheumatoid Arthritis: the Role of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. La Radiologia Medica. 2019;124:1128–1141. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01014-y>.
- Webb A.G. Dielectric Materials in Magnetic Resonance. Concepts in Magnetic Resonance. Part A. 2011;38A;4:148–184.
- Shchelokova A., Ivanov V., Mikhailovskaya A., et al. Ceramic Resonators for Targeted Clinical Magnetic Resonance Imaging of the Breast. Nature Communications. 2020;11;1:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17598-3>.
- Rupprecht S., Sica C.T., Chen W., et al. Improvements of Transmit Efficiency and Receive Sensitivity with Ultrahigh Dielectric Constant (uHDC) Ceramics at 1.5 T and 3 T. Magnetic Resonance in Medicine. 2018;79;5:2842–2851. <https://doi.org/10.1002/mrm.26943>.
- Radu X., Dardenne X., Craeye C. Experimental Results and Discussion of Imaging with a Wire Medium for MRI Imaging Applications. IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium. 2007. P. 5499–5502.
- Motovilova E., Sandeep S., Hashimoto M., et al. Watertunable Highly Sub-Wavelength Spiral Resonator for Magnetic Field Enhancement of MRI Coils at 1.5 T. IEEE Access. 2019;7:90304–90315.
- Schmidt R., Slobozhanyuk A., Belov P., et al. Flexible and Compact Hybrid Metasurfaces for Enhanced Ultra High Field in Vivo Mag-
- netic Resonance Imaging. Scientific Reports. 2017;7;1:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01932-9>.
- Zivkovic I., Teeuwisse W., Slobozhanyuk A., et al. High Permittivity Ceramics Improve the Transmit Field and Receive Efficiency of a Commercial Extremity Coil at 1.5 Tesla. Journal of Magnetic Resonance. 2019;299:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2018.12.013>.
- Shchelokova A.V., Slobozhanyuk A.P., Bruine P., et al. Experimental Investigation of a Metasurface Resonator for in Vivo Imaging at 1.5 T. Journal of Magnetic Resonance. 2018;286:78–81.
- Brui E.A., Shchelokova A.V., Zubkov M., et al. Adjustable Subwavelength Metasurface-Inspired Resonator for Magnetic Resonance Imaging. Physica Status Solidi (a). 2018;215;5:1700788.
- Shchelokova A.V., van den Berg C.A., Dobrykh D.A., et al. Volumetric Wireless Coil Based on Periodically Coupled Split-Loop Resonators for Clinical Wrist Imaging. Magnetic Resonance in Medicine. 2018;80;4:1726–1737.
- Nasonov A., Tikhonov P., Shchelokova A., et al. Assessing Safety and Transceive Performance of a Body Coil Combined with a Volumetric Wireless Coil for Wrist MRI at 3 T. Applied Magnetic Resonance. 2022;53;12:1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s00723-022-01502-x>.
- Brui E., Mikhailovskaya A., Solomakha G., et al. Volumetric Wireless Coil for Wrist MRI at 1.5 T as a Practical Alternative to Tx/Rx Extremity Coil: a Comparative Study. Journal of Magnetic Resonance. 2022;339:107209.
- Brui E.A., Rapacchi S., Bendahan D., et al. Comparative Analysis of SINC-Shaped and SLR Pulses Performance for Contiguous Multi-Slice Fast Spin-Echo Imaging Using Metamaterial-Based MRI. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. 2021;34;6:929–938. <https://doi.org/10.1007/s10334-021-00937-w>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации (проект № 075-15-2021-592).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 075-15-2021-592).

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.Ш. Паттохов¹, Ю.М. Ходжебекова¹, М.Х. Ходжебеков²

ВЫБОР МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Контактное лицо: Марат Худайкулович Ходжебеков, e-mail: marat.khodjibekov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель исследования: Выбор оптимального метода статистической обработки результатов текстурного анализа конвенциональных КТ-изображений у пациентов с опухолями головы и шеи.

Материал и методы: Исследовано 118 больных в возрасте от 4 до 80 лет с верифицированным диагнозом доброкачественных – 37 и злокачественных – 81 опухолей головы и шеи. Текстурный анализ проводился с использованием программы LIFEx, версия 7.10, с статистической обработкой по программам SPSS, MedCalc, XLSTAT, R.

Результаты: Извлеченные из КТ-изображений 39 текстурных показателей были подвергнуты статистической обработке разными методами, включая критерий Манна-Уитни, корреляционную матрицу, факторный анализ, LASSO-регрессию, заканчивая построением логистической модели классификации. Из множества методов обработки оптимальным было использование LASSO-регрессии с последующим построением логистической модели, по результатам которой процент правильной классификации групп больных с доброкачественными и злокачественными опухолями составил – 81,3 %, площадь под ROC-кривой AUC – $0,902 \pm 0,029$ ($p < 0,0001$), чувствительность – 82,7 %, специфичность – 87,5 %.

Заключение: Текстурный анализ изображений позволяет неинвазивно предсказать доброкачественную или злокачественную природу визуализируемого образования головы и шеи. Выбор правильного метода статистической обработки результатов текстурного анализа имеет критическое значение для оценки и классификации больных по природе опухоли.

Ключевые слова: КТ-изображения, опухоли головы и шеи, радиомика, текстурный анализ, статистическая обработка

Для цитирования: Паттохов А.Ш., Ходжебекова Ю.М., Ходжебеков М.Х. Выбор методов статистической обработки результатов радиомического анализа КТ-изображений опухолей головы и шеи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 52–56. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-52-56

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-52-56

A.Sh. Pattokhov¹, Yu.M. Khodjibekova¹, M.Kh. Khodjibekov²

Choise of Statistical Processing Methods for the Results of Radcomic Analysis of CT Images of Head and Neck Tumors

¹ Tashkent state dental institute, info@tsdi.uz, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent medical academy, info@tma.uz, Tashkent, Uzbekistan

Contact person: Marat Khudaykulovich Khodjibekov, e-mail: marat.khodjibekov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Selection of the optimal method for statistical processing of the results of texture analysis of conventional CT images in patients with head and neck tumors.

Material and methods: A total of 118 patients aged from 4 to 80 years with a verified diagnosis of 37 benign and 81 malignant head and neck tumors were studied. Texture analysis was performed using LIFEx program, version 7.10, with statistical processing using SPSS, MedCalc, XLSTAT, R.

Results: The 39 texture indicators extracted from CT images were subjected to statistical processing by different methods, including Mann-Whitney U test, correlation matrix, factor analysis, LASSO-regression, ending with the development of a logistic classification model. Of the multiple processing methods, LASSO-regression followed by logistic model was optimal; according to its results, the percentage of correct classification of benign and malignant patient groups was – 81.3 %, area under the ROC curve was 0.902 ± 0.029 ($p < 0.0001$), sensitivity – 82.7 %, specificity – 87.5 %.

Conclusion: Texture analysis of medical images allows non-invasive prediction of benign or malignant nature of the imaged head and neck mass. The choice of the correct method for statistical processing of texture analysis results is critical to assess and classify patients according to the nature of the tumor.

Keywords: CT images, head and neck tumors, radiomics, texture analysis, statistical processing

For citation: Pattokhov AS, Khodjibekova YuM, Khodjibekov MKh. Choise of Statistical Processing Methods for the Results of Radcomic Analysis of CT Images of Head and Neck Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):52–56. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-52-56

Введение

Рак головы и шеи составляет в среднем 7–25 % от всех злокачественных опухолей в мире, и имеются различия в его географической распространённости, из-за преобладания в Юго-Восточной, и, в некоторой степени, в Центральной Азии [1].

Диагностика рака головы и шеи представляет определенные трудности в связи с анатомической сложностью исследуемой области, многообразием путей распространения опухолей данной локализации и трудностью распознавания отдельных признаков. Поэтому значимое место в обследовании этих больных принадлежит методам медицинской визуализации, в частности, компьютерной томографии, которая утверждилась как одна из важных модальностей для диагностики и оценки распространённости опухолей головы и шеи. Опухоли на КТ-изображениях обычно оцениваются визуально по анатомическим деталям поражения, таким как локализация, форма, размеры, определяемость контуров, инвазия в смежные структуры и др. Однако содержащаяся в изображениях информация о внутренних характеристиках опухоли, развивающихся на неразличимом глазом микроскопическом уровне, остается недоступной при визуальной оценке изображений. В частности, это относится к пространственной гетерогенности злокачественных опухолей, возникающей из-за хаотичности ангиогенеза и неоднородности клеточной пролиферации, оксигенации, метаболизма [1–3]. В то же время, пространственная гетерогенность может быть оценена по КТ-изображениям на основе их радиомического анализа.

Радиомика является новой передовой отраслью медицины, которая постоянно совершенствуется и развивается. В основную часть радиомики входит текстурный анализ, который представляет собой математическое преобразование и оцифровку серошкольных пикселов в двухмерном изображении либо вокселов в трехмерном изображении, и определение их пространственного взаимоотношения между собой. Это представляет возможность количественно определить текстурную гетерогенность опухоли. Известны исследования, которые указывают, что чем больше текстурная гетерогенность, тем выше агрессивность опухоли и её резистентность к лечению [2–4]. Одним из критических шагов в радиомике является отбор релевантных признаков и построение из них классификационной модели. Однако в настоящее время нет стандартизированного метода статистической обработки результатов текстурного анализа (ТА), что в свою очередь приводит к разным результатам при обработке данных для одной и той же категории пациентов.

В настоящем сообщении нами предлагается описание алгоритма использования статистических методов отбора КТ-текстурных признаков для построения логистической модели дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей головы и шеи.

Материал и методы

ТА безконтрастных КТ-изображений выполнен ретроспективно у 118 больных с опухолями головы и шеи, в том числе у 81 со злокачественными опухолями и 37 с доброкачественными опухолями. Морфологическая верификация, основанная на гистопатологических исследованиях образцов тканей, полученных при эндоскопической или открытой биопсии, имелась у всех 81 больного со злокачественными опухолями и у 20 больных с доброкачественными опухолями головы и шеи. У остальных 17 больных диагноз доброкачественной опухоли основывался на данных комплексного обсле-

дования, включая компьютерную томографию, и подтверждался типичными клиническими проявлениями и течением заболевания.

КТ у всех больных выполнена на компьютерном томографе Somatom Emotion 6 (Siemens, Германия) в спиральном режиме с толщиной томографических срезов 1,5 мм, пич – 1,0, при напряжении рентгеновской трубки 100–120 кВ, сила тока 100–200 мА. Постпроцессинг включал два этапа: на первом этапе проводился качественный визуальный анализ КТ-изображений, на втором этапе изображения оценивались по количественным текстурным параметрам внутриопухолевой пространственной гетерогенности. Визуальный анализ изображений, полученных при КТ, ориентировался на нахождение признаков, специфично характеризующих природу и распространённость опухолевого поражения.

На следующем этапе выполнялся текстурный анализ КТ-изображений, для которого использовалась программа LIFEx, версия 7.10 [5]. ТА состоял из нескольких последовательных действий:

1. Ручное очерчивание области интереса (ROI);
2. Извлечение программным путем текстурных показателей внутриопухолевой пространственной гетерогенности (рис. 1);

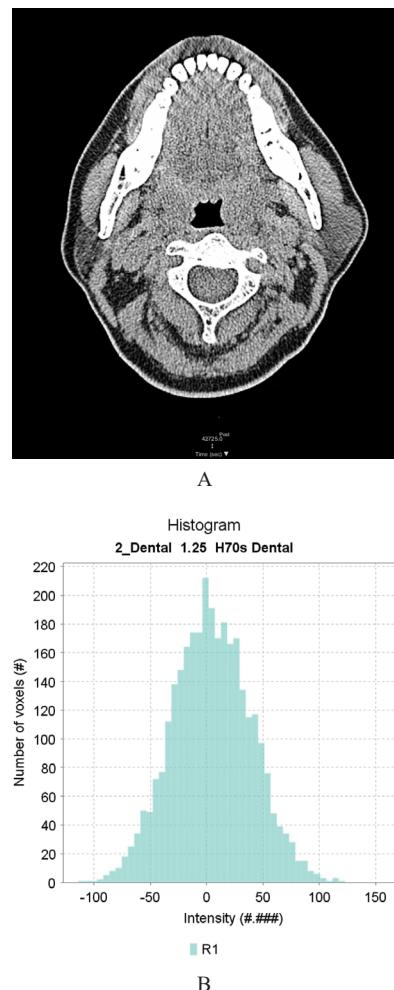


Рис. 1. Аксиальное КТ-изображение гистологически подтвержденной плеоморфной аденомы левой околоушной слюнной железы:

А – нативное изображение, определяется окружной формы образование в структуре левой околоушной железы; В – гистограмма распределения пикселов серых уровней в ед. Хаунсфилда

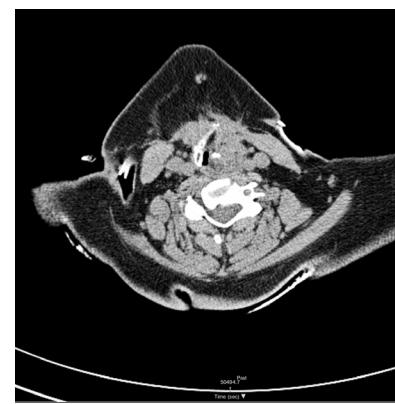
Fig. 1. Axial CT-image of histologically confirmed pleomorphic adenoma of the left parotid salivary gland: A – native image, round-shaped mass in the structure of the left parotid gland is visualised; B – histogram of pixel distribution of gray levels in HU units

3. Отбор значимых текстурных показателей;
4. Регрессионный анализ отобранных показателей с построением логистической текстурной модели;
5. ROC-анализ показателя логистической регрессии с определением пороговых уровней-ориентиров для стратификации опухолей головы и шеи.

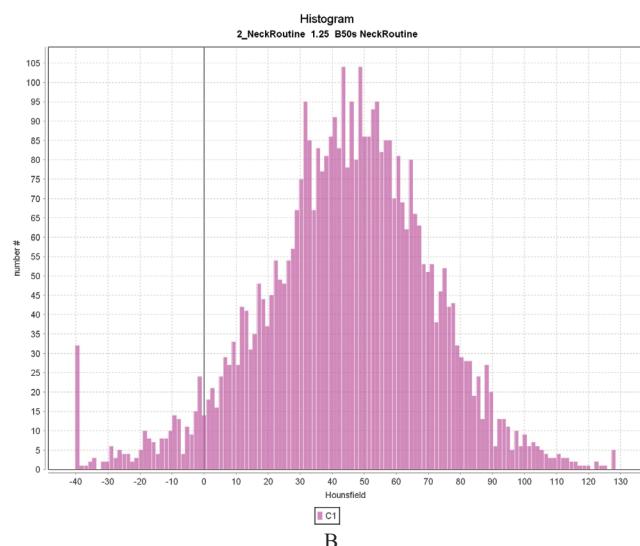
Были извлечены 39 различных текстурных показателей, которые включали в себя показатели гистограммы, показатели из матриц серых уровней второго и высшего порядка. Текстурные показатели первого порядка извлекались из гистограммы дискредитированных значений вокселов изображения безотносительно к их пространственному распределению. Текстурные показатели второго порядка дают признаки пространственного расположения интенсивностей вокселов в определенном порядке и извлекаются из матрицы совпадений серых уровней GLCM (Gray_level co-occurrence matrix). Текстурные показатели высшего порядка извлекались из матрицы длин серых уровней GLRLM (Gray_level run length matrix), матрицы различий серых уровней окрестностей NGLDM (Neighborhood Gray_level difference matrix) и матрицы протяженности зон серых уровней GLZLM (Gray_level zone length matrix).

Далее был проведен отбор значимых признаков. Для этого использовались программы Microsoft Excel, SPSS, Medcalc, XLStat, R. Для проведения текстурного анализа нами апробированы разные методы статистической обработки, но большинство из них имело свои отрицательные стороны:

1. Отбор признаков по *t*-критерию Стьюдента предполагает учёт нормализации результатов ТА. Если результаты не соответствуют критериям нормализации, то использовать *t*-критерий недопустимо. В наших исследованиях построение гистограммы результатов отбора признаков по *t*-критерию показало их скошенность в определенную сторону, что не соответствует нормализации (рис. 2).
2. Ограничения по нормализации результатов ТА отсутствуют у критерия Манна-Уитни U. При применении теста Манна-Уитни из 39 признаков релевантными оказались 25 признаков ($p<0,05$), что является достаточно избыточным. При применении логистической регрессии отобранных тестом Манна-Уитни 25 признаков, программное обеспечение иногда показывало ошибку о невозможности построения модели, что объяснялось мультиколлинеарностью между оставшимися признаками, что неприемлемо для адекватного логистического анализа.
3. Построение корреляционной матрицы Пирсона. Релевантные признаки, отобранные тестом Манна-Уитни, показали высокую корреляцию более 90 % между собой, и строго определенного порога корреляции для отбора минимально избыточных признаков не было найдено. Имеется исследование, утверждающее, что значение корреляции выше 0,95 является избыточным и этот признак следует убрать из последующего анализа [6]. Однако возникает вопрос по обоснованности такого подхода, где играет роль субъективный фактор, влияние которого следует максимально снизить.
4. Применение теста Манна-Уитни и факторного анализа. Факторный анализ делит признаки на основе корреляции их между собой на определенное количество факторов. Затем из каждого фактора отбирается именно тот признак, который имеет максимальную значимость для логистического анализа. Факторный анализ позволяет значительно сократить количество



A



B

Рис. 2. Аксиальные КТ – изображение гистологически подтвержденного плоскоклеточного рака горлани $T_4aN_0M_0$: А – нативное изображение, определяется в структуре горлани неправильной формы объемное образование со стенозом его просвета; В – гистограмма распределения пикселей в ед. Х., определяется его скошенность вправо

Fig. 2. Axial CT – image of histologically confirmed squamous cell laryngeal cancer $T_4aN_0M_0$; A – native image, an irregularly shaped tumor mass with stenosis of larynx lumen; B – histogram of pixel distribution in HU units, its skewness to the right is evident

избыточных признаков, однако же, нет строго критерия, какое значение для признака является максимально релевантным в конкретном факторе. Опять же здесь имеет место влияние субъективного фактора.

5. Применение теста Манна-Уитни и LASSO-регрессии. Принцип LASSO-регрессии заключается в том, что она «сжимает» все признаки, приближая их к центру, где они являются максимально релевантными. При этом субъективный фактор здесь приближен к нулю, так как всей обработкой занимается компьютер. Использование LASSO-регрессии в дополнение к тесту Манна-Уитни в нашем материале привело к уменьшению релевантных признаков с 25 до 12. Также при данной регрессии снимается вопрос о мультиколлинеарности. При построении корреляционной матрицы Пирсона для оставшихся 12 признаков было обнаружено, что все признаки не имели очень сильной корреляции между собой ($r=0,5-0,8$) (табл. 1).

Результаты

После применения теста Манн-Уитни, LASSO-регрессии и формирования контрольной корреляцион-

Таблица 1

**Результаты отбора значимых признаков
после автоматизированной LASSO-регрессии**
**Results of the selection of relevant features
after automated LASSO-regression**

	Disease_Coefficients
X.Intercept.	-134,41
DISCRETIZED.HISTO.Energy.Uniformity	-12,4313
GLCM.Contrast.Varience.	0,000189
GLCM.Correlation	4,689716
GLCM.Homogeneity.InverseDifference.	0
GLCM.Dissimilarity	0
GLRLM.SRE	0
GLRLM.LRE	0
GLRLM.HGRE	0,001381
GLRLM.SRHGE	0
GLRLM.LRLGE	107,3767
GLRLM.LRHGE	0,014231
GLRLM.GLNU	0,016017
GLRLM.RLNU	0
GLRLM.RP	0
NGLDM.Coarseness	-156,048
NGLDM.Contrast	-6,11826
NGLDM.Busyness	-10,4551
GLZLM.SZE	91,79558
GLZLM.LZE	0
GLZLM.SZHGE	-0,00387
GLZLM.LZLGE	0
GLZLM.LZHGE	0
GLZLM.GLNU	0
GLZLM.ZLNU	0
GLZLM.ZP	0

Примечание: GLCM – gray-level co-occurrence matrix, GLRLM – gray-level run-length matrix, SRE – short run emphasis, LRE – long run emphasis, HGRE – high gray-level run emphasis, SRHGE – short run high gray-level emphasis, LRLGE – long run low gray-level emphasis, LRHGE – long run high gray-level emphasis, GLNU – gray-level non-uniformity, RLNU – run length non-uniformity, RP – run percentage, NGLDM – neighboring gray-level dependence matrix, SZE – small zone emphasis, LZE – large zone emphasis, SZHGE – small zone high gray-level emphasis, LZLGE – large zone low gray-level emphasis, LZHGE – large zone high gray-level emphasis, ZLNU – zone length non-uniformity, ZP – zone percentage

ной матрицы Пирсона была рассчитана логистическая регрессия с построением классификационной модели, представленной следующим уравнением регрессии с независимыми переменными в виде 5 текстурных показателей:

$$\begin{aligned} logit(p) = & -267,20708 + 0,035744 GLRLM_LRHGE \\ & + 0,060683 GLRLM_GLNU - 11,03675 NGLDM_Contrast \\ & - 41,97360 NGLDM_Busyness + 120,67730 GLZLM_SZE \end{aligned}$$

Далее путем логит-преобразования результаты регрессии были нормализованы между 0 и 1 в текстурный индекс гетерогенности. Последующий ROC-анализ удостоверил значимость модели дискриминации злокачественных опухолей головы и шеи от доброкачественных опухолей головы и шеи на основании соответствующих показателей ROC-кривой (рис. 3):

$$AUC = 0,902 \pm 0,029, p < 0,001;$$

Процент правильно классифицированных пациентов в группе (для определения природы опухоли) = 81,3 %;

Оптимальное пороговое дискриминационное значение текстурного индекса гетерогенности (criterion) = 0,66;

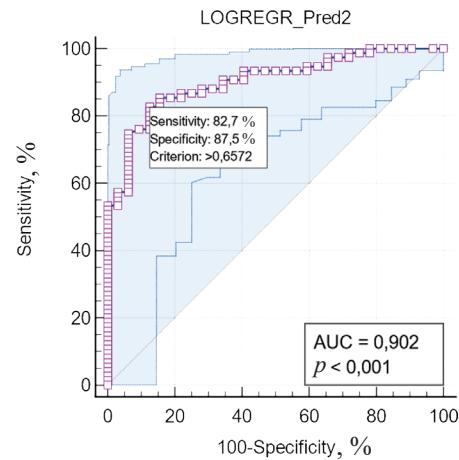


Рис. 3. ROC-кривая модели дискриминации доброкачественных и злокачественных опухолей головы и шеи

Fig. 3. ROC-curve of differentiation model of benign and malignant head and neck tumors

Чувствительность (sensitivity) = 82,7 %;
Специфичность (specificity) = 87,5 %.

Обсуждение

Дооперационное определение доброкачественной или злокачественной природы опухолей с локализацией в области головы и шеи нередко затруднено. Из-за анатомической сложности региона локализации опухоли, функциональная биопсия не всегда возможна и не всегда результативна, и к тому же является инвазивной процедурой. Значительную помощь в дифференциальной диагностике и стадировании опухолей головы и шеи оказывают методы томографической визуализации, в частности, компьютерная томография. Однако визуализируемые на КТ-изображениях классические признаки злокачественности или доброкачественности могут нередко перекрываться, затрудняя предсказание вероятностной природы образования. В этих случаях может оказаться полезным ТА КТ-изображений опухоли, позволяющий количественно оценить внутриопухолевую гетерогенность, которая значительно возрастает при злокачественных опухолях. Наши исследования показали возможность использования количественного индекса текстурной неоднородности для дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей головы и шеи, подтвердив результаты недавних исследований по применению текстурного анализа для указанной цели [7, 8].

Исследования подобной направленности еще малочисленны, выполнены с применением различных методических подходов к ТА на этапах извлечения текстурных показателей, их последующей статистической обработки с целью селекции наиболее значимых признаков и определение критериев классификации определенных характеристик опухолей по отобранным текстурным признакам. Одни исследователи ограничиваются использованием для этих целей отдельных показателей гистограммы или матрицы встречаемости серых уровней, другие предпочитают построение логистических текстурных моделей с использованием показателей матриц серых уровней высшего порядка [9, 10]. То же самое следует сказать и о применяемых математических программах извлечения текстурных показателей из изображений, их селекции с целью уменьшения пространства текстурных признаков и т.д.

Отсутствие единых подходов к текстурному анализу является главным фактором, сдерживающим внедрение в практику этой технологии обработки медицинских изображений. Актуальным представляется объединение усилий по стандартизации методики текстурного анализа и расширению исследований по изучению воспроизведимости результатов.

Прогрессирующий рост публикаций по рассматриваемой проблеме обнадеживает, что текстурный анализ медицинских изображений станет одной из вос требованных технологий анализа медицинских изображений.

В настоящей работе акцентировано внимание на применение статистических методов для отбора максимально релевантных и минимально избыточных текстурных признаков для построения текстурной прогностической модели с использованием LASSO-регрессии, которая используется при машинном обучении, для отбора максимально релевантных и минимально избыточных признаков из большого объема данных.

Заключение

Текстурный анализ КТ-изображений позволяет неинвазивно предсказать доброкачественную или злокачественную природу и другие характеристики визуализируемого образования в области головы и шеи. Наибольшей прогностической точностью обладает текстурный индекс гетерогенности, вычисляемый из логистической текстурной модели. ТА трансформирует стандартную компьютерную томографию в мультипараметрическое исследование, дополняя качественную оценку анатомических деталей визуализируемого образования количественными функциональными показателями, характеризующими внутриопухоловую пространственную гетерогенность. Рекомендуемый метод отбора и статистической обработки текстурных признаков является лишь одним из множества рекомендованных методов. Необходимо дальнейшее применение данных методик на более крупных группах пациентов для получения большей достоверности результатов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Petralia G., Bonello L., Viotti S., Preda L., d'Andrea G., Bellomi M. CT Perfusion in Oncology: How to Do It // Cancer Imaging. 2010. V.10, No. 1. P. 8-19. doi: 10.1102/1470-7330.2010.0001.
2. Герашенко Т.С., Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М., Перельмутер В.М., Чердынцева Н.В. Внутропуховая гетерогенность: природа и биологическое значение // Биохимия. 2013. Т.78, № 11. С. 1531–1549.
3. Lin G., Keshari K.R., Park J.M. Cancer Metabolism and Tumor Heterogeneity: Imaging Perspectives Using MR Imaging and Spectroscopy // Contrast Media Mol Imaging. 2017. No. 2017. P. 6053879. doi: 10.1155/2017/6053879.
4. Nioche C., Orlhac F., Boughdad S., Reuzé S., Goya-Outi J., Robert C., Pellot-Barakat C., Soussan M., Frouin F., Buvat I. LIFEx: a Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity // Cancer Research. 2018. V.78. No. 16. P. 4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
5. Nailon W.H. Texture Analysis Methods for Medical Image Characterisation // Biomedical Imaging. Ed. Mao Y. London: IntechOpen, 2010. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/10175>. doi: 10.5772/8912.
6. Wu J., Aguilera T., Shultz D., Gudur M., Rubin D.L., Loo B.W.Jr., Diehn M., Li R. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis // Radiology. 2016. V.281, No. 1. P. 270-278. doi: 10.1148/radiol.2016151829.
7. Romeo V., Cuocolo R., Ricciardi C., Ugga L., Cocozza S., Verde F., et al. Prediction of Tumor Grade and Nodal Status in Oropharyngeal and Oral Cavity Squamous-Cell Carcinoma Using a Radiomic Approach // Anticancer Res. 2020. No. 40. P. 271–280. DOI: 10.21873/anticanres.13949.
8. Bogowicz M., Riesterer O., Ikenberg K., Stieb S., Moch H., Studer G., Guckenberger M., Tanadini-Lang S. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V.99, No. 4. P. 921-928. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.002.
9. Ren J., Qi M., Yuan Y., Duan S., Tao X. Machine Learning-Based MRI Texture Analysis to Predict the Histologic Grade of Oral Squamous Cell Carcinoma // Am. J. Roentgenol. 2020. V.15, No. 5. P. 1184-1190. doi: 10.2214/AJR.19.22593.
10. Zhang Y., Chen C., Tian Z., Feng R., Cheng Y., Xu J. The Diagnostic Value of MRI-Based Texture Analysis in Discrimination of Tumors Located in Posterior Fossa: a Preliminary Study // Front. Neurosci. 2019. No. 13. P. 1113. doi: 10.3389/fnins.2019.0111.

REFERENCES

1. Petralia G., Bonello L., Viotti S., Preda L., d'Andrea G., Bellomi M. CT Perfusion in Oncology: How to Do It. Cancer Imaging. 2010;10:1-8-19. doi: 10.1102/1470-7330.2010.0001.
2. Герашенко Т.С., Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М., Перельмутер В.М., Чердынцева Н.В. Внутропуховая гетерогенность: природа и биологическое значение. *Биохимия*. 2013;78:11:1531–1549 (In Russ.).
3. Lin G., Keshari K.R., Park J.M. Cancer Metabolism and Tumor Heterogeneity: Imaging Perspectives Using MR Imaging and Spectroscopy. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:6053879. doi: 10.1155/2017/6053879.
4. Nioche C., Orlhac F., Boughdad S., Reuzé S., Goya-Outi J., Robert C., Pellot-Barakat C., Soussan M., Frouin F., Buvat I. LIFEx: a Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*. 2018;78:16:4786-4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
5. Nailon W.H. Texture Analysis Methods for Medical Image Characterisation. *Biomedical Imaging*. Ed. Mao Y. London, IntechOpen, 2010. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/10175>. doi: 10.5772/8912.
6. Wu J., Aguilera T., Shultz D., Gudur M., Rubin D.L., Loo B.W.Jr., Diehn M., Li R. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis. *Radiology*. 2016;281:1:270-278. doi: 10.1148/radiol.2016151829.
7. Romeo V., Cuocolo R., Ricciardi C., Ugga L., Cocozza S., Verde F., et al. Prediction of Tumor Grade and Nodal Status in Oropharyngeal and Oral Cavity Squamous-Cell Carcinoma Using a Radiomic Approach. *Anticancer Res*. 2020;40:271–280. DOI: 10.21873/anticanres.13949.
8. Bogowicz M., Riesterer O., Ikenberg K., Stieb S., Moch H., Studer G., Guckenberger M., Tanadini-Lang S. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:4:921-928. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.002.
9. Ren J., Qi M., Yuan Y., Duan S., Tao X. Machine Learning-Based MRI Texture Analysis to Predict the Histologic Grade of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2020;15:5:1184-1190. doi: 10.2214/AJR.19.22593.
10. Zhang Y., Chen C., Tian Z., Feng R., Cheng Y., Xu J. The Diagnostic Value of MRI-Based Texture Analysis in Discrimination of Tumors Located in Posterior Fossa: a Preliminary Study. *Front. Neurosci.* 2019;13:1113. doi: 10.3389/fnins.2019.0111.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.С. Крылов¹, Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Д. Рыжков^{1,3}, В.В. Крылов⁴, Т.М. Гелиашвили¹, А.И. Пронин¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

²Ассоциация медицинских физиков России, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

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

Контактное лицо: Борис Ярославович Наркевич, e-mail: narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка методики оценки эффективности радионуклидной терапии костных метастазов на основе дозиметрического и клинико-лабораторных критериев.

Материал и методы: Проведен сравнительный анализ функциональных возможностей различных критериев оценки долгосрочной и краткосрочной эффективности радионуклидной терапии костных метастазов. В качестве одного из критериев рассмотрены очаговые поглощенные дозы внутреннего облучения, для определения которых предложен упрощенный способ их расчета на основе количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования рентгеновского фантома и реального пациента, которому введен β - γ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат.

Результаты: На клиническом примере радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы получены дозовые оценки внутреннего облучения очагов β -частицами. Расчеты проведены для костных метастазов 7 локализаций в динамике для каждой из 5 фракций курса радионуклидной терапии. Показано, что суммарные очаговые дозы за 5 фракций внутреннего облучения варьируют от 70,6 до 116,8 Гр для разных очагов, что соответствует литературным данным, полученным более точными методами дозиметрии внутреннего облучения. Полученные дозиметрические данные сопоставлены с оценками эффективности по метаболическим, гематологическим, гормональным и биохимическим показателям, а также по опухолевому маркеру PSA.

Заключение: Основным критерием для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии является метаболическая активность костных очагов, тогда как данные по накопленным очаговым дозам внутреннего β -облучения имеют вспомогательный характер. Гематологические показатели должны быть критериями оценки радиотоксичности и использоваться для корректировки курса радионуклидной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, β -излучающие радиофармпрепараты, костные метастазы, внутреннее облучение, эффективность терапии, критерии оценки, дозиметрические показатели, клинико-лабораторные показатели

Для цитирования: Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., Крылов В.В., Гелиашвили Т.М., Пронин А.И. Оценка эффективности радионуклидной терапии костных метастазов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 57–65. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-57-65

А.С. Крылов¹, Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Д. Рыжков^{1,3}, В.В. Крылов⁴, Т.М. Гелиашвили¹, А.И. Пронин¹

The Efficacy of Radionuclide Therapy for Bone Metastasis

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center, Obninsk, Russia

Contact persons: Boris Yaroslavovich Narkevich, e-mail: narvik@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Development of a methodology for evaluating the effectiveness of radionuclide therapy for bone metastases based on dosimetric and clinical and laboratory criteria.

Material and methods: A comparative analysis of the functionality of various criteria for assessing the long-term and short-term effectiveness of radionuclide therapy of bone metastases was carried out. Focal absorbed doses of internal exposure are considered as one of the criteria, for the determination of which a simplified method for their calculation is proposed based on quantitative data from SPECT/CT scanning of an X-ray phantom and a real patient who has been injected with a β - γ -emitting therapeutic radiopharmaceutical.

Results: On a clinical example of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 in a patient with stage 4 prostate cancer, dose estimates of internal irradiation of foci with β -particles were obtained. Calculations were made for bone metastases of 7 localizations in dynamics for each of the 5 fractions of the course of radionuclide therapy. It is shown that the total focal doses for 5 fractions of internal exposure vary from 70.6 to 116.8 Gy for different foci, which corresponds to the literature data obtained by more accurate methods of dosimetry of internal exposure. The obtained dosimetric data were compared with efficacy estimates based on metabolic, hematological, hormonal and biochemical parameters, as well as on the tumor marker PSA.

Conclusion: The main criterion for assessing the antitumor efficacy of radionuclide therapy is the metabolic activity of bone foci, while data on the accumulated focal doses of internal β -irradiation are of an auxiliary nature. Hematological indicators should be the criteria for assessing radiotoxicity and used to adjust the course of radionuclide therapy.

Keywords: *radionuclide therapy, β - γ -emitting radiopharmaceuticals, bone metastases, internal irradiation, therapy effectiveness, evaluation criteria, dosimetric parameters, clinical and laboratory parameters*

For citation: Krylov AS, Narkevich BYa, Ryzhkov AD, Krylov VV, Geliashvili TM, Pronin AI. The Efficacy of Radionuclide Therapy for Bone Metastasis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):57–65. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-57-65

Введение

В настоящее время радионуклидная терапия становится одним из основных методов лечения онкологических больных с запущенными стадиями опухолевого процесса. На международных конгрессах и конференциях по ядерной медицине наибольшее число сообщений относится к работам по синтезу, до-клиническим и клиническим испытаниям новых терапевтических радиофармпрепараторов. По литературным данным, (см., например, [1]), на 2021 г. известно о результатах 655 уже проведенных и пока еще выполняемых клинических испытаний радиофармпрепараторов для радионуклидной терапии, причем к клиническому применению разрешены уже 27 терапевтических радиофармпрепараторов.

По сравнению с другими видами традиционного лекарственного лечения, радионуклидная терапия обладает несомненным методологическим преимуществом, которое обусловлено возможностью выполнения одного из основных принципов персонализированной медицины, состоящем в индивидуализированном подходе к процедурам как планирования лечения, так и оценки эффективности такого лечения. В радионуклидной терапии он реализуется путем проведения предварительного индивидуального планирования на основе расчета величины вводимой пациенту значения активности радиофармпрепарата, а также выполнения именно количественно-го оценивания эффективности лечения непосредственно сразу по завершению очередной фракции и всего курса радионуклидной терапии в целом для каждого конкретного пациента.

Если терапевтический радиофармпрепарат обладает сравнительно высоким радиационным выходом гаммаизлучения от радионуклида-метки, то здесь проявляется еще одно методологическое преимущество радионуклидной терапии по сравнению с конвенциональной лекарственной терапией. Это преимущество состоит в возможности количественной визуализации пространственно-временного распределения радиофармпрепарата в организме больного на основе использования давно известного метода радионуклидной диагностики – планарной сцинтиграфии и (или) сравнительно недавно появившегося метода ОФЭКТ/КТ. Если радионуклид является позитронно-излучающим, то для той же цели используют методы ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ. В свою очередь, такая визуализация позволяет с достаточно высокой точностью определить не только форму и конституцию патологического очага, но и накопленную в его тканях активность терапевтического радиофармпрепарата, и тем самым обеспечить возможность определения дозы внутреннего облучения этих тканей, которая и связана с выраженностю лечебного эффекта.

Как и любая процедура радиационного воздействия на организм человека с диагностической и (или) терапевтической целью, радионуклидная терапия требует определенного дозиметрического сопровождения. К нему относятся следующие задачи:

1. Дозиметрическое планирование уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента радиофармпрепарата. На практике такое планирование сводится к радиобиологически и клинически обоснованному выбору активности терапевтического радиофармпрепарата, обеспечивающей канцероидный эффект при полном отсутствии или при минимально возможных лучевых осложнениях.
2. Дозиметрический контроль пребывания пациента в отделении радионуклидной терапии и выписки из него, обеспечивающий выполнение всех установленных нормативов обеспечения радиационной безопасности самого пациента, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды.
3. Обоснование выбора одного или нескольких критериев оценки клинической эффективности проведенного курса радионуклидной терапии, в том числе с использованием адаптированных к этой задаче дозиметрических критериев.

В методологическом плане проблема определения эффективности радионуклидной терапии требует одновременного решения нескольких задач: а) выбор основного критерия для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии; б) выбор основного критерия для оценки радиотоксичности и своевременной корректировки проводимого курса фракционированного лечения; в) разработка приемлемой для клинической практики, но достаточно точной методики дозиметрического сопровождения каждой фракции курса радионуклидной терапии.

Цель исследования – сравнительный анализ различных критериев оценки противоопухолевых эффектов и критериев оценки радиотоксичности при радионуклидной терапии больных с костными метастазами; разработка дозиметрического сопровождения процедуры практического использования отобранных критериев оценки эффективности; реализация данной процедуры на клиническом примере радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы.

Материал и методы

В многочисленных публикациях, посвященных клиническим аспектам радионуклидной терапии больных с различными локализациями первичного опухолевого очага, выбор того или иного критерия оценки эффективности лечения, как правило, не обосновывается, а обычно определяется техническими и организационными возможностями авторов, после чего используется просто по умолчанию. При этом критерии противоопухолевого ответа и критерии проявления радиотоксичности отдельно не рассматриваются, хотя в некоторых работах приводятся раздельные оценки поглощенных доз внутреннего облучения как для опухолевых очагов, так и для наиболее радиочувствительных органов и тканей организма пациента.

Методы оценки эффективности радионуклидной терапии

Анализ литературных данных показывает, что критерии эффективности радионуклидной терапии следует одновременно классифицировать по нескольким основаниям. Они, прежде всего, должны быть разделены на два больших класса – критерии противоопухолевой эффективности и критерии радиотоксичности. Критерии первого класса определяют степень локального контроля (канцероидного эффекта) опухолевых очагов, а второго класса – наличие и степень клинической и лабораторной выраженности лучевых осложнений. В свою очередь, каждый из этих классов разделяется на подклассы долгосрочных, то есть проявляющихся в то или иное время после завершения курса фракционированной радионуклидной терапии, и краткосрочных критериев, которые позволяют оценить результативность лечения после каждой фракции и непосредственно после всего курса радионуклидной терапии. При этом такие оценки формируются как локально для каждого визуализированного очага, так и системно для организма больного в целом. Такая классификация приведена в табл. 1 и табл. 2, где указаны уже более конкретные критерии оценки эффективности.

Все долгосрочные критерии обоих классов могут быть реализованы только через значительный интервал времени после окончания всего курса радионуклидной терапии и требуют для обеспечения своей достоверности накопления данных наблюдения достаточной статистической мощности. Определенным исключением является критерий времени до повторного прогрессирования основного заболевания, поскольку его можно использовать для оценки эффективности лечения конкретного пациента, но только после положительного ответа на лечебное воздействие или после стабилизации опухолевого процесса. Критерий качества жизни жестко связан с болевым порогом, сильно варьирующим у разных больных, в связи с чем данный критерий, в отличие от остальных долгосрочных критериев, страдает определенным субъективизмом. Отсроченные лучевые осложнения, как правило, не имеют четкого клинического проявления и потому могут быть выявлены только с низкой достоверностью. Что касается критерия радиационно-индуцированных злокачественных опухолей и лейкозов, то у больных с костными метастазами существует лишь небольшой шанс дожить до их возникновения из-за большого латентного периода (5–10 лет).

Таблица 1

Критерии противоопухолевой эффективности

Criteria for antitumor efficacy

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Общая выживаемость	Количество очагов	Опухолевые маркеры
Безрецидивная выживаемость	Дозиметрические оценки (?)	Обезболивающий эффект (шкалы Watkins, аналговая визуальная)
Время до прогрессирования (продолжительность полной ремиссии)	Изменения плотности очагов (по данным КТ)	Биохимические показатели
Качество жизни (шкалы ECOG, Карновского)	Критерии RECIST 1.1.	Гематологические показатели
Прогностические критерии (шкалы IPSS, IPSS-R)	Метаболический ответ	Гормональные показатели
		Цитогенетические показатели

Таблица 2

Критерии радиотоксичности

Criteria for radiotoxicity

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Отсроченные лучевые осложнения (апоптоз, ускорение старения)	Ранние органные лучевые осложнения (почки, сердце)	Биохимические показатели (нефротоксичность)
Радиационно-индуцированные опухоли и лейкозы	Ранние тканевые лучевые осложнения (некроз, воспаление, повреждения капилляров)	Гематологические показатели (миелотоксичность, кардиотоксичность)
	Дозиметрические оценки (?)	Опухолевые маркеры

Таким образом, все приведенные в табл. 1 и 2 долгосрочные критерии не позволяют непосредственно управлять фракционированием и дозированием курса радионуклидной терапии, в связи с чем их следует считать полезными только с радиационно-эпидемиологической точки зрения, но практически бесполезными с клинической точки зрения.

При рассмотрении краткосрочных системных критериев обоих классов, то есть критериев как противоопухолевой эффективности, так и радиотоксичности, следует отметить, что все они относятся к клинико-лабораторным показателям за исключением обезболивающего эффекта. Разные авторы используют, как правило, раздельно биохимические, гематологические, гормональные и маркерные показатели (шкала NCI CTCAE v5.0) без какого-либо априорного подтверждения их достаточности для достоверного отражения ответа организма больного на радионуклидную терапию. В меньшей степени это относится к опухолевым маркерам. Практически отсутствуют работы, где для оценки эффективности данного метода лечения использовалось бы одновременно несколько системных критериев. Анализ литературных источников показывает, что для радионуклидной терапии с остеотропными радиофармпрепаратами наиболее критическим проявлением радиотоксичности является миелотоксичность, и именно из-за критического ухудшения гематологических показателей чаще всего приходится прерывать курс фракционированной радионуклидной терапии. В качестве цитогенетических показателей используются радиационно-индуцированные хромосомные aberrации лимфоцитов периферической крови, но этот тест технически достаточно сложен и скорее является методом ретроспективной биологической дозиметрии, чем критерием противоопухолевой эффективности лечения. Обезболивающий эффект сильно влияет на качество жизни, но для решения задачи оценки именно противоопухолевой эффективности он является не основным, а вспомогательным критерием.

Таким образом, все рассмотренные краткосрочные системные критерии отражают лишь общую реакцию организма пациента на проводимое лечение, то есть позволяют в принципе оценивать обе компоненты эффективности радионуклидной терапии, но обоснованно от оценки локальных изменений. При этом для уверенного управления курсом фракционированной радионуклидной терапии по системным показателям необходимо предварительно сформировать для каждого из них шкалу пороговых значений, позволяющую принимать объективно обоснованные решения по изменению режима фракционирования и (или) дозирования радиофармпрепарата.

Наиболее очевидным краткосрочным локальным критерием противоопухолевой эффективности является

изменение количества метастазов, выявленных методами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ. Однако, вследствие ограниченного пространственного разрешения этих методов визуализации, количество выявленных очагов заведомо будет меньше их реального числа. Дозиметрические оценки в радионуклидной терапии по сравнению с конвенциональной лучевой терапией имеют ряд специфических особенностей, которые будут рассмотрены отдельно ниже, чтобы убрать знак вопроса в табл. 1 и 2. Изменения физической плотности тканей опухолевых очагов, оцениваемые по единицам Хаунсфилда при КТ, будут отсутствовать для остеобластических метастазов, а при остеолитических метастазах будут заметны только при условии наличия значительных репаративных процессов, происходящих под воздействием излучения накопившегося в очаге радиофармпрепарата. Рентгенологические критерии RECIST 1.1 являются наиболее часто используемым в клинической онкологии критерием противоопухолевой эффективности любого консервативного лечения, но для костных метастазов эта система критериев неприменима вследствие того, что они относятся к так называемым неизмеряемым новообразованиям; измеряемой является только мягкотканная компонента остеолитических очагов.

Наиболее адаптированным к радионуклидной терапии костных метастазов следует считать критерий метаболического ответа, предложенный ранее для оценки локального ответа на лечение лимфопролиферативных заболеваний по следующей шкале [2]:

1. Полный метаболический ответ (полное отсутствие метаболически активных новообразований).
2. Частичный метаболический ответ (снижение более чем на 30 % показателя накопления радиофармпрепарата опухоль/тканевой фон для наиболее активных очагов до и после лечения с визуально уменьшенным накоплением радиофармпрепарата по сравнению с исходным его уровнем и остаточной массой опухолевого очага любого размера).
3. Стабилизация заболевания (отсутствие достоверных изменений накопления радиофармпрепарата по сравнению с его исходным уровнем, либо не достигающего уровня ни частичного метаболического ответа, ни прогрессирования опухолевого процесса).
4. Метаболическое прогрессирование (увеличение более чем на 30 % показателя накопления опухоль/фон или появление новых опухолевых очагов).

Аналогичная шкала PERCIST 1.0 была разработана позднее для оценки противоопухолевого эффекта на основе метаболических данных, получаемых методом ПЭТ/КТ, где вместо отношения уровней накопления радиофармпрепарата опухоль/тканевой фон используется стандартизованный показатель накопления *SUV*. Теперь чаще стали использовать более точный показатель *SUL*, в котором для нормировки используется не общая масса тела пациента, а его мышечная (тощая) масса. В PERCIST 1.0 оценка ответа опухоли выражается в процентном изменении пикового *SUL* для наиболее активного новообразования [3]. При использовании метода ОФЭКТ/КТ для визуализации пространственного распределения β - γ -излучающего терапевтического радиофармпрепарата в ходе фракционированной радионуклидной терапии целесообразно использовать тот же показатель *SUV*, что и при ПЭТ/КТ.

Относительно краткосрочных локальных критериев радиотоксичности в табл. 2 следует отметить, что в конвенциональной лучевой терапии ранние постлучевые осложнения оцениваются по общепринятой системе QUANTEC, содержащей значения толерантных доз

внешнего фотонного облучения различных органов и тканей [4]. Фактически QUANTEC представляет собой согласованное на международном уровне обобщение итоговых клинических данных по схеме доза \rightarrow облученный объем – вероятность осложнений в нормальных тканях по 16 органам. Подобная система для радионуклидной терапии метастазов отсутствует вообще, имеются только разрозненные наблюдения по ранним локальным лучевым осложнениям в некоторых органах (почки, слюнные и околоушные железы, сердце) в зависимости от введенной в организм пациента активности терапевтического радиофармпрепарата. Пока еще не установлены общепринятые значения толерантных органовых доз внутреннего облучения не только для наиболее часто используемого в ядерной медицине Na^{131}I , но и для всех остеотропных терапевтических радиофармпрепараторов.

Дозиметрическое сопровождение оценки эффективности радионуклидной терапии

В табл. 1 и 2 в качестве одного из локальных краткосрочных факторов указан критерий оценки эффективности радионуклидной терапии по дозиметрическим показателям внутреннего облучения. Рассмотрим его специфические особенности по сравнению с конвенциональной лучевой терапией закрытыми источниками γ - и тормозного излучения (табл. 3).

Таблица 3
Сравнение очаговой дозиметрии в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии
Comparison of focal dosimetry in conventional radiotherapy and radionuclide therapy

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Мощность поглощенной дозы постоянна и одинакова для всех фракций облучения	Мощность очаговой поглощенной дозы монотонно спадает со временем в пределах каждой фракции
Можно регулировать курсовую дозу и дозы на фракцию	Мощность дозы на фракцию регулировать нельзя, можно только изменять число фракций и начальную очаговую мощность дозы путем регулирования вводимой активности
Можно регулировать пространственное распределение дозы путем использования многолепесткового коллиматора и технологии доставки дозы	Нельзя регулировать пространственное распределение дозы в опухолевых очагах. Оно зависит только от типа радиофармпрепарата и от вида и состояния накапливающих его тканей
Практически все клетки опухолевого очага облучаются с одинаковой мощностью дозы	Опухолевые клетки облучаются неравномерно во времени из-за распада радионуклида и неоднородно по пространству очага из-за вариаций опухолевого кровотока
Накапливаемые очаговые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть про контролированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, портальная визуализация)	Накапленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить очаговую дозу в принципе нельзя
Погрешность всего процесса планирования и доставки дозы, согласно международным рекомендациям, не должна превышать 5 %.	Погрешность оценки очаговой дозы зависит от большого числа неконтролируемых факторов и превышает десятки процентов

Внешнее облучение при дистанционной и контактной лучевой терапии обеспечивает одинаковую поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток. Напротив, в радионуклидной терапии на поглощенную дозу, доставляемую в клетку излучением от радиофармпрепарата, влияют не только радиационно-фи-

зические характеристики используемого радионуклида (прежде всего длина пробега заряженных частиц), но и общее количество клеток в очаге, в том числе и злокачественных клеток. По мере уменьшения этого количества, остающиеся клетки будут облучаться с мощностью дозы, которая будет спадать со временем. Если пробег испускаемой частицы намного больше, чем размер ядра клетки, то все меньшая часть излучаемой энергии будет поглощаться ядром (рис. 1) [5]. Снижение мощности очаговой дозы со временем также приводит к возрастанию влияния негативного эффекта репарации злокачественных клеток.

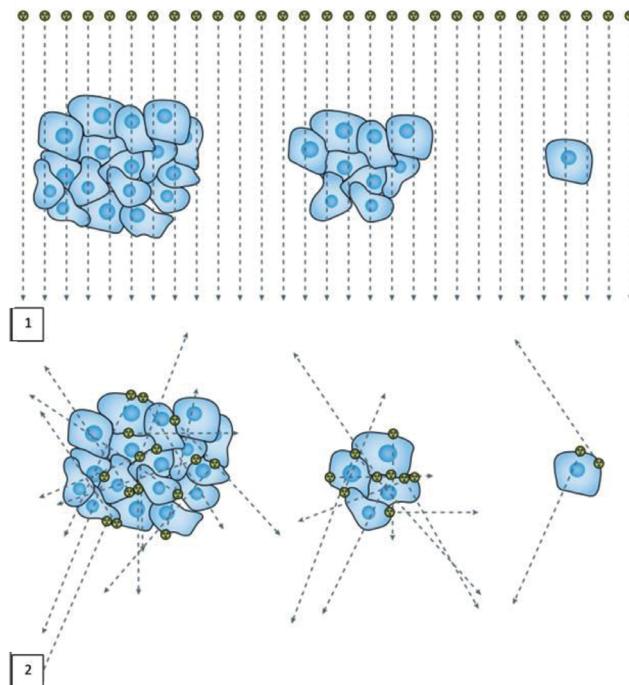


Рис. 1. Облучение опухолевых клеток: конвенциональная лучевая терапия в сравнении с радионуклидной терапией. 1) Внешний пучок доставляет одну и ту же поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток; 2) При радионуклидной терапии поглощенная доза, доставляемая в клетку, зависит от длины пробега β -частиц, количества сгруппированных в кластере клеток, и количества клеток, которые были поражены в этом кластере. Чем больше пробеги испускаемых радионуклидом β -частиц по сравнению с размером ядра клетки, тем меньшая часть излучаемой энергии будет поглощаться ядром клетки [5]

Fig. 1. Tumour cell irradiation: radiotherapy versus radiopharmaceutical therapy. 1) An external beam delivers the same absorbed dose per cell regardless of the number of cells; 2) In radiopharmaceutical therapy, the absorbed dose delivered per cell by emissions originating from cells is influenced by the range of the emissions, the number of cells that are clustered together and the number of cells that have been targeted. A single cell is very difficult to sterilize with radiopharmaceutical therapy. If the range of the emitted particle is much longer than the dimension of the cell nucleus, a smaller fraction of the total emitted energy will be absorbed in the nucleus [5]

В табл. 4 представлены аналогичные различия для дозиметрии нормальных органов и тканей в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии.

В многочисленных исследованиях было установлено, что поглощенная доза внутреннего облучения при радионуклидной терапии с достаточной достоверностью коррелирует с проявлениями радиотоксичности в критических органах. В то же время имеются работы, в которых отмечается отсутствие корреляции между накопленными очаговыми дозами и радиационно-индуцированным патоморфозом злокачественных опухолей, что

Таблица 4

Сравнение дозиметрии нормальных органов и тканей в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии

Comparison of dosimetry of normal organs and tissues in conventional radiotherapy and radionuclide therapy

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Локальное облучение отдельных органов и тканей, расположенных только вблизи опухолевого очага	Системное облучение всех без исключения органов и тканей от радиофармпрепарата, циркулирующего по кровеносным сосудам
Путем регулирования параметров коллиматора и направления пучка можно избежать облучения радиочувствительных органов	Облучение радиочувствительных органов неизбежно, его можно только снизить до приемлемого уровня
Функциональное состояние системы мочевыделения не влияет на дозу облучения опухолевой мишени	Состояние мочевыделительной системы сильно влияет на кинетику радиофармпрепарата и тем самым – на накопленную дозу во всех нормальных органах и тканях
Накапливаемые тканевые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть проанализированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, портальная визуализация)	Накопленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить тканевую дозу в принципе нельзя
Значения толерантных доз локального облучения различных органов и тканей известны и широко используются при дозиметрическом планировании лучевой терапии	Значения толерантных доз системного облучения различных органов и тканей для различных радиофармпрепараторов неизвестны или известны с низкой достоверностью
Для дозиметрического планирования широко используется концепция радиационно-терапевтического интервала	Отсутствует понятие радиационно-терапевтического интервала

не позволяет использовать значения этих доз для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии. Чтобы прояснить это противоречие, надо сопоставить дозиметрические и клинико-лабораторные показатели на конкретном клиническом примере.

Упрощенный метод определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов

Для определения доз облучения от инкорпорированного радиофармпрепарата сейчас применяется три подхода: а) использование формализма MIRD; б) интегрирование по пространственному распределению радионуклида в теле пациента с использованием дозового ядра точечного изотропного источника; в) прямое моделирование переноса излучения с использованием метода Монте-Карло.

По результатам проведенного нами в работе [6] сравнительного анализа достоинств и недостатков этих трех методов определения поглощенных доз внутреннего облучения в опухолевых очагах и анатомических структурах, накапливающих терапевтический радиофармпрепаратор, следует сделать следующий вывод: все они в той или иной степени малопригодны для рутинного использования в клинической практике радионуклидной терапии. Причинами этого являются: а) их избыточная сложность для персонала отделений радионуклидной терапии, где в настоящее время имеет место острый дефицит медицинских физиков; б) чрезмерно высокие затраты компьютерного времени для проведения расчетов; в) привязка рассчитываемых доз к геометрическим или воксельным фантомам, но не к анатомии конкретного пациента.

В связи с этим необходима разработка такого упрощенного метода определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов, который был бы в основном свободен от перечисленных недостатков. Но любое

упрощение в процедуре такого определения неизбежно приводит к снижению точности получаемых результатов. И поэтому возникает вопрос – насколько можно пожертвовать точностью оценки опухолевой дозы, чтобы эта оценка осталась клинически приемлемой? Следует отметить, что алгоритмы расчетов во всех трех рассмотренных выше методах обладают максимально возможной точностью в рамках принятых для них допущений. Однако общая точность дозовых оценок зависит не только от точности собственно расчетов, но и от точности исходных данных для этих расчетов. К ним следует отнести погрешности следующих процедур:

1. Определение вводимой пациенту активности на клиническом радиометре фасовок радиофармпрепарата (часто его неправильно называют дозкалибратором).
2. Планарная и (или) ОФЭКТ/КТ-визуализация анатомической области с опухолевыми очагами. Качество и, следовательно, точность получаемых изображений обусловлены наличием или отсутствием коррекции влияния следующих деградирующих факторов [1]:
 - ослабление γ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
 - рассеяние γ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
 - размывание изображения вследствие недостаточной разрешающей способности гамма-камеры;
 - движения самого пациента и периодические смещения его органов;
 - точность совмещения радионуклидных и рентгеновских изображений при ОФЭКТ/КТ-визуализации.
3. Определение общей или объемной активности опухолевого очага по зарегистрированным изображениям. Здесь на точность оценки активности влияют следующие факторы:
 - мертвое время гамма-камеры, поправку на которое необходимо вводить при высоких скоростях счета регистрируемых импульсов; отсутствие такой поправки приводит к некоторому занижению оцениваемой дозы;
 - сегментация или оконтуривание изображений опухолевого очага, правильность обрисовки границ которого определяет точность определения объема очага;
 - перевод оптической плотности очага на КТ-изображении, выраженной в единицах Хаунсфилда, в физическую плотность тканей очага, выраженную в единицах $\text{г}/\text{см}^3$; точность такого перевода зависит от точности определения плотности элементов рентгеновского фантома;
 - калибровка гамма-камеры по активности с использованием специального калибровочного фантома с последующим определением так называемого коэффициента восстановления (отношения значений реальной и визуализируемой активности очага), который для малоразмерных очагов может быть менее 1;
 - так называемый эффект частичного объема, связанный с дискретизацией контуров гладких границ очага; влияние этого эффекта на оцениваемую дозу в неконтролируемой степени зависит от оператора.
4. Определение эффективного периода полуыведения радиофармпрепарата из организма больного, который рассчитывается по формуле:

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{\frac{1}{2}} T_{\text{biol}}}{T_{\frac{1}{2}} + T_{\text{biol}}}, \quad (1)$$

где $T_{\frac{1}{2}}$ – период физического полураспада радионуклида, T_{biol} – период биологического полуыведения радиофармпрепарата из организма больного, который, как правило, для конкретного пациента априорно неизвестен.

Влияние некоторых из перечисленных факторов в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах учитывается автоматически, но реализация остальных процедур характеризуется существенной зависимостью от оператора, что приводит к появлению неконтролируемых погрешностей в исходных данных для расчетов очаговой дозы. В такой ситуации введение некоторых упрощающих допущений в собственно алгоритм расчета поглощенной (эквивалентной) дозы в опухолевом очаге представляется вполне правомерным, поскольку такой расчет базируется на неточных исходных данных.

При разработке такого упрощенного метода следует учитывать, что на современных ОФЭКТ/КТ-сканерах уже появилась и широко используется опция автоматического определения объемной активности накопленного в опухолевом очаге радиофармпрепарата в абсолютных единицах $\text{МБк}/\text{мл}$, причем значение этой активности также автоматически пересчитывается на дату и точное время внутривенного введения радиофармпрепарата в организм пациента.

С учетом возможности рутинного использования указанной опции был разработан упрощенный способ оценки поглощенной дозы в опухолевых очагах [6]. Прежде всего, необходимо учитывать, что общая поглощенная доза в очаге обусловлена как внутренним облучением β -частицами и γ -квантами накопившегося в его тканях радиофармпрепарата, так и внешним облучением γ -квантами того же радиофармпрепарата, содержащегося на момент измерений в окружающих очаг тканях и средах всего тела пациента. Однако в работе [6] было показано, что вторая и третья компоненты дают пренебрежимо малый вклад в общую дозу внутреннего облучения при использовании терапевтического радиофармпрепарата ^{177}Lu -ПСМА-617, и для определения очаговой дозы с клинически приемлемой точностью достаточно рассчитать только первую компоненту, то есть β -облучение.

Для расчета β -компоненты самооблучения очага принимаются следующие упрощающие допущения:

- источник β -частиц – изотропный бесконечно-протяженный с однородным распределением радиофармпрепарата; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры очага превышают длину среднего пробега β -частиц используемого радионуклида в его тканях (как правило, от 0,5 до 2,5 мм), что имеет место для подавляющего большинства опухолевых очагов и терапевтических радиофармпрепараторов;
- физическая плотность ткани очага однородна по всему его объему; как правило, это условие полностью соблюдается для очагов в мягких тканях, а для костных метастазов – за исключением границ очага;
- концентрация радиофармпрепарата в тканях очага со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым; данное допущение позволяет избежать многочленных измерений очаговой активности в пределах каждой фракции всего курса радионуклидной тера-

пии, хотя и приводит к некоторому завышению рассчитываемой накопленной дозы.

В рамках этих допущений поглощенная доза β -излучения в очаге представляет собой полностью выделенную и полностью поглощенную в его тканях энергию β -частиц на единицу массы этой ткани и поэтому рассчитывается по следующей простой формуле:

$$D_{\beta} = 0,831 \frac{\bar{E}_{\beta} q T_{1/2}}{\rho} \text{ Гр,} \quad (2)$$

где 0,831 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (2) величин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; \bar{E}_{β} – средняя энергия β -частиц радионуклида, МэВ/распад; q – объемная активность радионуклида в очаге, МБк/мл, которая определяется по результатам цифровой визуализации методом ОФЭКТ/КТ; $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида, час; ρ – плотность тканей очага, г/см³, которая определяется по значению числа Хаунсфилда HU для тканей очага, измеренному с помощью предварительно откалиброванного по фанту КТ-сканера, то есть по зависимости $\rho = f(HU)$.

Отметим, что только поглощенная в тканях очага доза D_{β} обладает свойством аддитивности, позволяя определять полную дозу β -излучения, накопленную за все фракции фракционированной радионуклидной терапии:

$$D_{\Sigma} = \sum_i D_{\beta i} \quad (3)$$

где $D_{\beta i}$ – поглощенная доза β -частиц, полученная очагом за фракцию под номером i .

Это позволяет использовать динамику накопления очаговых доз совместно с клинико-лабораторными показателями для получения текущих оценок радиотоксичности проводимой фракционированной радионуклидной терапии.

Для оценки противоопухолевой эффективности может быть рассчитан и показатель SUV , хотя в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах его значение вычисляется автоматически по известным значениям введенной пациенту активности Q и массы тела m :

$$SUV = \frac{q}{q_0} = \frac{q}{Q/m} \quad (4)$$

где q и q_0 – объемная активность радиофармпрепарата, равномерно распределенная по всему объему опухолевого очага и по объему всего тела пациента соответственно, МБк/мл.

Из формулы (4) можно видеть, что оба радиационно-физических показателя q и SUV относятся к разряду метаболических, поскольку каждый из них определяется уровнем трофики радиофармпрепарата к патологическим очагам, то есть они зависят от его метаболизма в организме конкретного пациента.

Результаты и обсуждение

Разработанный в [6] упрощенный метод определения поглощенной дозы внутреннего облучения костных метастазов был использован для формирования «дозиметрического портрета» больного С. с кастрационно-резистентным раком предстательной железы в ходе 5 фракций радионуклидной терапии с внутривенным введением радиофармпрепарата ^{177}Lu -ПСМА-617.

Медицинская визуализация по γ -излучению ^{177}Lu выполнялась методом планарной сцинтиграфии в передней и задней проекциях и методом ОФЭКТ/КТ. Интер-

вал времени между моментами введения активности пациенту и актами измерений составлял от 2 до 3 сут, интервалы между фракциями ~2 мес. Другие исходные данные для расчетов:

- напряжение на рентгеновской трубке рентгеновского компьютерного томографа в ОФЭКТ/КТ-сканере при сканировании фантома и тела пациента – 120 кВп;
- период полураспада ^{177}Lu – 159 ч.;
- средняя энергия β -частиц на 1 распад ^{177}Lu , просуммированная по 3 основным каналам β -распада в [6], – 0,1331 МэВ/распад;
- результаты КТ-сканирования специализированного рентгеновского фантома представлены в табл. 5 в виде зависимости $\rho = f(HU)$ для отдельных значений плотности ρ элементов фантома [6].

Таблица 5

Зависимость $\rho = f(HU)$ для рентгеновского фантома
Dependence $\rho = f(HU)$ for X-ray phantom

Число Хаунс- филда, HU	- 970	- 646	- 630	- 420	- 415	+ 15	+ 121	+ 731
Плот- ность, г/см ³	0,034	0,37	0,54	0,67	0,70	1,03	1,18	1,37

Необходимые значения плотности ρ в зависимости от измеренных значений чисел Хаунсфилда HU для костных очагов пациента определяются путем линейной интерполяции или по построенному графику. Следует отметить, что для рассмотренного здесь клинического случая значения величины ρ варьировали в узком диапазоне плотностей – от 1,22 до 1,33 г/см³, в связи с чем расчеты доз D_{β} для всех 5 фракций проводились по усредненному значению плотности костных очагов 1,26 г/см³.

В табл. 6 представлены результаты расчета снижения показателя SUV по завершению всего курса 5-фракционной радионуклидной терапии, а в табл. 7 – результаты вычислений поглощенной дозы β -излучения нарастающим итогом в 7 выявленных костных метастазах для 5 последовательно проведенных фракций облучения. На рис. 2 показана визуальная динамика накопления радиофармпрепарата в костных очагах пациента С. за 5 раздельно выполненных фракций радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617.

Для оценки противоопухолевой эффективности рассмотрим возможность использования указанного выше метаболического критерия противоопухолевой эффективности из работы [2], где только вместо показателя относительного накопления радиофармпрепарата опухоль / фон использован показатель SUV . Анализ данных табл. 6 показывает, что по всем выявленным костным очагам произошло снижение показателя SUV на 55–84 %. Это означает, что для больного С. проведенный 5-фракционный курс радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 вызвал частичный метаболический ответ, поскольку пороговое снижение SUV более чем на 30 % было достоверным, в том числе не только для наиболее активного метастаза в позвонке Th12, но и для всех остальных 6 выявленных опухолевых очагов

При определении корреляционной связи показателей SUV_i с поглощенной дозой β -излучения в 7 очагах $D_{\beta i}$ (i – номер фракции) были получены следующие результаты: 1) для начальных значений этих показателей SUV_1 и $D_{\beta 1}$ (то есть рассчитанных после 1-ой фракции – первая строка в табл. 6 и в табл. 7) коэффициент корреляции составил 0,999, чего и следовало ожидать согласно формулам (2) и (4), где между SUV и D_{β} практи-

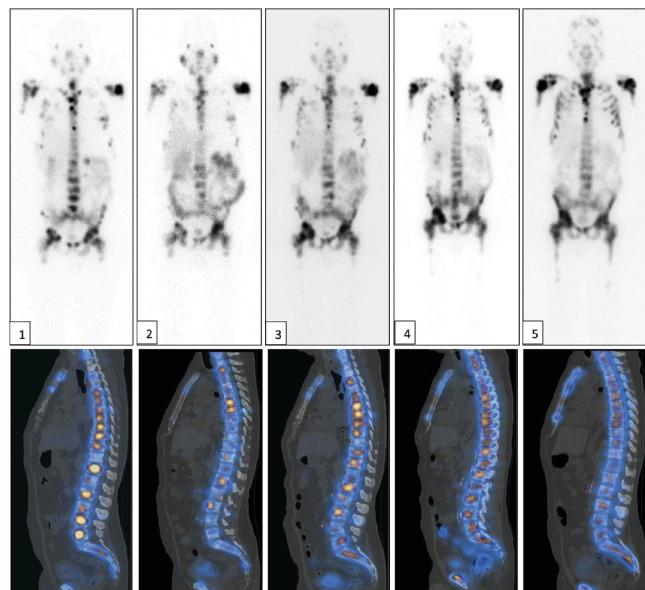


Рис. 2. Последовательные радионуклидные изображения пациента С. с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, выполненные через 48 часов после введения терапевтической активности ^{177}Lu -PSMA-617 в каждую из 5 последовательных фракций курса радионуклидной терапии. Цифры соответствуют номеру фракции. Верхний ряд – планарная сцинтиграфия по γ -излучению ^{177}Lu в режиме визуализации всего тела, передняя проекция. Нижний ряд – соответственно гибридные ОФЭКТ/КТ-срезы в сагиттальной плоскости

Fig. 2. Sequential radionuclide images of patient S. with metastatic castration-resistant prostate cancer, taken 48 hours after the introduction of the therapeutic activity of ^{177}Lu -PSMA-617 into each of the 5 consecutive fractions of the course of radionuclide therapy. The numbers correspond to the fraction number. Upper row – ^{177}Lu planar scintigraphy in whole body imaging mode, anterior projection. Bottom row – respectively hybrid SPECT/CT slices in the sagittal plane

Таблица 6

Динамика изменения показателя SUV в 7 костных метастазах в результате проведения 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617

Dynamics of changes in the SUV indicator in 7 bone metastases as a result of a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617

SUV	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Исходный (первая фракция)	31,5	32,7	46,2	35,0	43,2	45,5	32,6
Конечный (пятая фракция)	13,6	14,8	7,4	9,9	14,9	13,6	8,7
Снижение, %	57	55	84	72	66	70	73

Таблица 7

Динамика накопления поглощенной дозы β -излучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617, Гр

Dynamics of accumulation of the absorbed dose of β -radiation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617, Gy

Номер фракции	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
1	38,2	40,3	56,4	42,4	52,2	55,0	39,6
2	42,8	44,9	59,6	45,6	58,2	66,6	44,2
3	55,8	64,9	64,2	57,2	75,4	83,8	51,6
4	64,6	83,5	73,0	68,8	89,8	101,0	60,4
5	80,3	100,7	81,8	80,4	107,0	116,8	70,6

тически существует прямая пропорциональная зависимость; 2) аналогичные значения коэффициента корреляции имеют место при сопоставлении и остальных 4 фракционных значений SUV_i и $D_{\beta i}$ (парциальных, а не накопленных); 3) для конечного показателя SUV_5 (то

есть рассчитанного после 5-ой фракции – вторая строка табл. 6) и накопленной за 5 фракций поглощенной дозой β -излучения D_{β} (пятая строка табл. 7) коэффициент корреляции составил только 0,724.

Это означает, что фракционные значения SUV и D_{β} (но не D_{β}) обладают одинаковой информативностью в оценке противоопухолевого эффекта радионуклидной терапии. Данный результат вполне предсказуем благодаря тому, что интервал между фракциями облучения составил ~ 2 мес, то есть более 9 периодов полураспада радионуклида ^{177}Lu , в связи с чем влияние предыдущей фракции облучения на последующую становится клинически незначимым (опухолевый очаг как бы «забывает» о предыдущей фракции).

В табл. 8 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с дозой внутреннего облучения в 7 костных метастазах, накапляемой в ходе курса радионуклидной терапии.

Таблица 8

Коэффициенты корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы облучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617

Correlation coefficients of clinical and laboratory parameters with the dynamics of radiation dose accumulation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617

Позвонок \ Тест	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Простат-спец-ифицический антиген	0,429	0,457	0,442	0,455	0,43	0,362	0,409
Тестостерон	-0,278	-0,355	-0,383	-0,353	-0,324	-0,350	-0,343
Щелочная фосфатаза	0,997	0,990	0,984	0,991	0,996	0,995	0,995
Креатинин	-0,037	-0,121	-0,140	-0,118	-0,079	-0,071	-0,086
Лактатдегидрогеназа	0,240	0,275	0,152	0,253	0,254	0,225	0,191
Гемоглобин	-0,990	-0,989	-0,968	-0,987	-0,992	-0,991	-0,984
Лейкоциты	-0,995	-0,983	-0,978	-0,984	-0,990	-0,987	-0,989
Эритроциты	-0,987	-0,976	-0,957	-0,975	-0,983	-0,978	-0,975
Нейтрофилы	-0,824	-0,824	-0,875	-0,835	-0,818	-0,785	-0,836
Тромбоциты	-0,994	-0,979	-0,987	-0,984	-0,987	-0,979	-0,991
Скорость оседания эритроцитов	0,726	0,784	0,716	0,770	0,757	0,750	0,726

Из табл. 8 видно, что показатель опухолевого маркера ПСА, гормональный показатель тестостерон и два биохимических показателя (креатинин и ЛДГ) слабо коррелируют с накапляемой дозой, тогда как еще один биохимический показатель (щелочная фосфатаза) и 4 из 6 гематологических показателей (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) показывают чрезвычайно сильную корреляционную связь с процессом накопления дозы во всех 7 выявленных костных метастазах. Это означает, что дозиметрическое сопровождение в виде расчета накапляемой дозы нарастающим итогом в ходе фракционной радионуклидной терапии обладает одинаковой информативностью с 5 указанными клинико-лабораторными показателями (4 гематологических и

1 биохимический) в оценке радиотоксичности проводимого лечения.

В данном клиническом случае именно резкое проявление миелотоксичности после 5-ой фракции радионуклидной терапии обусловило прекращение запланированного ранее 6-фракционного курса.

Выводы

- Предложенная в работе классификация критериев оценки эффективности радионуклидной терапии позволила систематизировать данные критерии по 3 методологическим основам – времени, локализации и клинической цели.
- Проведенный в работе сравнительный анализ критериев эффективности радионуклидной терапии костных метастазов позволил оценить функциональные возможности и клиническую применимость долгосрочных и краткосрочных критериев определения противоопухолевого эффекта и радиотоксичности, а также оценить необходимость дозиметрического сопровождения в ходе курса фракционированной радионуклидной терапии.
- Указанное дозиметрическое сопровождение может быть реализовано с помощью предложенного нами упрощенного метода определения поглощенной дозы β -облучения опухолевых очагов, доступного широкому кругу клинических пользователей, то есть не только медицинским физикам, но и врачам-рентгенологам.
- В качестве основного критерия оценки противоопухолевого эффекта целесообразно использовать

modернизированный метаболический критерий, в котором вместо предложенного ранее относительного показателя накопления радиофармпрепарата опухоль / тканевой фон предложен стандартизованный показатель накопления *SUV*, широко применяемый для той же цели путем наблюдений в динамике методом ПЭТ.

- На клиническом примере радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного раком предстательной железы показано, что основными критериями оценки радиотоксичности должны быть показатели миелотоксичности (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) и биохимический показатель щелочной фосфатазы, с которыми в сильной корреляционной связи находится дозиметрический показатель накапливаемой с каждой фракцией поглощенной очаговой дозы.
- В отличие от конвенциональной лучевой терапии с внешним облучением опухолевых очагов, дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии костных метастазов имеет только вспомогательное значение при оценке ее эффективности. Пока это обусловлено невозможностью применения в радионуклидной терапии фундаментальной концепции лучевой терапии, а именно радиотерапевтического интервала, в том числе конкретных значений канцерогенной дозы внутреннего облучения опухолевого очага и толерантных доз внутреннего облучения радиочувствительных органов и тканей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ /REFERENCES

- ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021; 21(1).
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко М.: MMA MediaMedica, 2014. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Poddubnaya IV, Savchenko VG. M.: MMA MediaMedica, 2014. (In Russian)].
- Гележе П. В., Морозов С. П., Мандельблат Ю. Э., Либсон Е. И. Что нового в критериях оценки онкологических заболеваний в лучевой диагностике: RECIST vs. PERCIST. Лучевая диагностика и терапия. 2014. № 2(5). С. 28–36. [Gelezhe PV, Morozov SP, Mandelblat YuE, Libson EI. What's News in Cancer Evaluation Criteria in Medical Imaging: RECIST vs. PERCIST. Radiation Diagnostics and Therapy. 2014; (2(5)):28-36. (In Russian)].
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76(3): 3–9.
- Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nature Reviews: Drug Discovery. 2020; 19: 589–608.
- Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии. Медицинская физика. 2023. № 1(97). С. 43–56. [Narkovich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD. A simplified method for calculating internal doses of bone metastases during radionuclide therapy. Medical Physics. 2023;(1(97)):43-56. (In Russian)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

С.Н. Прохоров¹, А.С. Крылов¹, А.В. Кузин², А.Д. Рыжков^{1,2},
Н.В. Кочергина^{1,2}, А.И. Пронин¹, А.Б. Блудов¹, С.Г. Анкин³

СИНДРОМ SAPHO: СЛОЖНОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Сергей Николаевич Прохоров, e-mail: s89158456042@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Продемонстрировать на примере клинического наблюдения возможные проявления синдрома SAPHO.

Материал и методы: Пациентке 38 лет с подозрением на синдром SAPHO были выполнены остеосцинтиграфия (ОСГ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

Результаты: Выявлены остеосклероз и гиперостоз левой ключицы, остеосклероз позвонка L₁ и другие менее выраженные изменения, сопровождающиеся активным накоплением остеотропного радиофармпрепарата.

Заключение: Важно помнить о характерном симптомокомплексе данной нозологической формы и о возможном изолированном дебюте отдельных проявлений, что наблюдалось в нашем случае.

Ключевые слова: синдром SAPHO, ОФЭКТ/КТ, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Прохоров С.Н., Крылов А.С., Кузин А.В., Рыжков А.Д., Кочергина Н.В., Пронин А.И., Блудов А.Б., Анкин С.Г. Синдром SAPHO: сложности постановки диагноза на примере клинического случая. Рентгенорадиологическая визуализация // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 66–70. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-66-70

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-66-70

S.N. Prokhorov¹, A.S. Krylov¹, A.V. Kuzin², A.D. Ryzhkov^{1,2},
N.V. Kochergina^{1,2}, A.I. Pronin¹, A.B. Bludov¹, S.G. Anikin³

SAPHO Syndrome: Difficulties of Diagnosis in the Clinical Case. Radiology Imaging

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Contact person: Sergei Nickolaevich Prokhorov, e-mail: s89158456042@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Demonstrate the possible manifestations of SAPHO syndrome.

Material and methods: 38-year-old woman with suspected SAPHO syndrome were performed scintigraphy and SPECT/CT for evaluate the localization and abundance of the process.

Results: Osteosclerosis and hyperostosis of the left clavicle, osteosclerosis of the L₁ vertebra and other, less pronounced changes, accompanied by active accumulation of the ^{99m}Tc-MDP, were revealed.

Conclusion: It is important to remember the specific complex of symptoms of this nosological entity and the possible isolated onset of individual manifestations, which was also observed in our case.

Keywords: SAPHO syndrome, SPECT/CT, bone scan

For citation: Prokhorov SN, Krylov AS, Kuzin AV, Ryzhkov AD, Kochergina NV, Pronin AI, Bludov AB, Anikin SG. SAPHO Syndrome: Difficulties of Diagnosis in the Clinical Case. Radiology Imaging. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):66–70. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-66-70

Введение

Синдром SAPHO (S – synovitis; A – acne; P – pustulosis; H – hyperostosis; O – osteitis) является редким аутоиммунным заболеванием, при котором симптомы могут проявляться в различных сочетаниях с вариабельной динамикой течения. Связь между поражением опорно-двигательного аппарата и кожи была впервые описана Windham et al в 1961 г. [1]. Первый системный обзор был опубликован в 1987 г. по данным национального иссле-

дования, инициированным Французским обществом ревматологов. В исследование вошло 85 случаев, включая 13 с тяжелой формой акне, 44 с ладонно-подошвенной формой пустулеза и 28 случаев гиперостоза без проявлений дерматита. Также среди всех пациентов, вошедших в исследование, была отмечена склонность к поражению костей передней стенки грудной клетки и позвонков [2]. Характерные поражения кожи включают тяжелый ладонный и подошвенный пустулез, а также

тяжелые формы акне (конглобатные/шаровидные угри), которые могут представлять собой форму псориаза.

SAPHO характеризуется вариабельным клиническим течением с ремиссиями и рецидивами. Кожные проявления и скелетные аномалии могут отсутствовать или проявляться в различные эпизоды течения заболевания [3]. Пациенты с данным синдромом обычно жалуются на боль, отек и ограничение движений в пораженных суставах. Несмотря на то, что изначально у пациентов может быть только один участок поражения, следует провести тщательный поиск для оценки наличия субклинических очагов из-за полиоссального характера поражения. Характерным и наиболее частым признаком является боль в области передней стенки грудной клетки. У детей могут возникать боли в конечностях из-за поражения длинных трубчатых костей. Интенсивность болевого синдрома может быть различной, от подострой до хронической, иногда изнурительной, что может влиять на ночной сон и может сопровождаться лихорадкой [4]. Пациенты с поражением позвоночника могут страдать онемением конечностей и корешковыми болями. Поражения позвоночника при синдроме SAPHO обычно имеют хороший прогноз и редко вызывают неврологические нарушения, однако деструкция позвонков может привести к кифотической деформации или тетраплегии в тяжелых случаях [5]. Имеются сообщения о поражении нижней челюсти и височно-нижнечелюстного сустава, проявляющимся рецидивирующей болью, отеком и ограничением движений в челюсти, дальнейшее прогрессирование может осложниться развитием анкилоза [6].

Лабораторные анализы могут быть нормальными, либо демонстрировать признаки воспаления.

В качестве этиологического фактора предполагалось множество причин, при этом инфекционная природа значительно преобладала. *Propionibacterium acnes*, анаэробный сапрофит, обнаруженный в коже человека, был выделен из биопсийных образцов кости и синовиальной оболочки. Также при проведении молекулярно-генетического исследования показатель HLA-B27 (основной иммуногенетический маркер высокой предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита – болезнь Бехтерева и других связанных серонегативных спондилоартропатий) может быть положительным примерно у 30 % пациентов [7].

Данный синдром встречается среди всех возрастных групп, чаще среди женского населения [8].

Выделяют три стадии течения заболевания:

1. Оссификация реберно-ключичных связок.
2. Артропатия грудино-ключичных суставов, остеит медиальных концов ключиц, верхних ребер, грудины, а также гипертрофия реберных хрящей.
3. Остеит, гиперостоз и гипертрофия медиальных концов ключиц, костей грудины и верхних ребер, что приводит к формированию анкилоза.

Проявления синдрома SAPHO при использовании рентгене- и радиологических методов диагностики не являются специфичными, однако эти методы используются для получения необходимых данных для постановки диагноза. Так, с помощью рентгенологических методов можно выявить гиперостоз, остеосклероз и остеолиз заинтересованных костных структур, а сканирование костей скелета с остеотропным радиофармпрепаратором (РФП) позволяет выявить патологический метаболизм в пораженных областях скелета.

Цель работы – продемонстрировать на примере клинического наблюдения возможные проявления синдрома SAPHO.

Материал и методы

В марте 2022 г. в отделение радионуклидной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была направлена женщина 38 лет для исключения онкологического процесса. Пациентка предъявляла жалобы на боль и припухлость в области грудино-ключичного сустава слева и болезненность справа. Боль перманентная, корреляция с физической нагрузкой не прослеживалась, сохранялась и в ночное время. Также имелась боль в верхне-поясничном отделе позвоночника ноющей и пульсирующей характера, усиливалась при наклонах, связь с нагрузкой отсутствовала.

Из истории болезни: впервые у пациентки появились жалобы 2010 г., через два месяца после родов, когда без видимых причин вновь возникла острая боль в области левого грудино-ключичного сустава и верхне-поясничном отделе позвоночника. Спустя полгода присоединились боли и припухлость в правом грудино-ключичном суставе. При лабораторном обследовании повышения острофазовых показателей не было выявлено. Для купирования болевого синдрома рег ос и местно были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) внутрь и местно, которые пациентка применяла курсами с некоторым положительным эффектом. Для купирования синовита в 2013 г. дважды, с интервалом в три недели, внутрисуставно вводился дипроспан с незначительным положительным эффектом, продолжавшимся 6 месяцев. Однако боли и припухлость в указанных суставах сохранялись, что требовало периодического приема НПВП. Учитывая отсутствие стойкого улучшения, в качестве базисной терапии был назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут, который пациентка принимала с 2017 г. с некоторым положительным эффектом. В 2015 г. в связи с появлением сухости кожи стоп был установлен диагноз кератодермии.

При осмотре: определяется деформация левого грудино-ключичного сустава (рис. 1) за счет экссудативно-пролиферативного компонента, локальная болезненность при пальпации по ходу суставных щелей обоих грудино-ключичных сочленений. В других суставах периферического скелета изменения не выявлены, объем активных и пассивных движений в них сохранен. Позвоночник: при пальпации отмечается локальная паравертебральная болезненность в области L₁–L₂ с обеих сторон. Расстояние подбородок – грудина, экскурсия грудной клетки, тест Шобера – в пределах нормы. В пяточных областях выявлены признаки кератодермии (рис. 2).

В сентябре 2021 г. было проведено МРТ-исследование зон интереса (рис. 3).

В первую очередь требовалось исключить онкологический процесс, оценить распространенность и метаболическую активность изменений, для чего были выполнены ОСГ и ОФЭКТ/КТ.

Обследование пациента проводилось в два этапа на гибридной гамма-камере Discovery 670 DR (GE). Активность вводимого радиофармпрепарата 740 МБк. Эффективная доза облучения – 4,2 мЗв. Первый этап был представлен планарной сцинтиграфией всего тела спустя три часа после внутривенного введения остеотропного РФП ^{99m}Tc-фосфотех. Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность исследования составила 17 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин. Вторым этапом провели ОФЭКТ/КТ на уровне туловища, после чего получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские

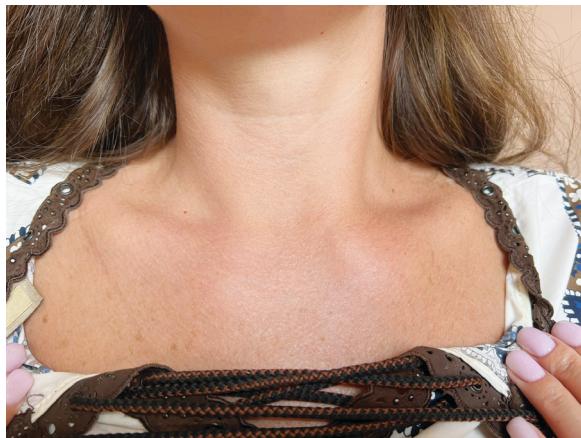


Рис. 1. Гиперемия в области грудино-ключичных сочленений (больше слева), припухлость слева за счет увеличения грудинного конца левой ключицы

Fig. 1. Hyperemia in the area of the sternoclavicular joints (more on the left), swelling on the left, enlargement of the sternal part of the left clavicle



Рис. 2. Остаточные проявления кератодермии подошвенных поверхностей стоп

Fig. 2. Residual changes of keratoderma of the plantar surfaces of the feet

компьютерные томограммы (КТ). Эффективная доза рентгеновского облучения – 13,3 мЗв. Конфигурация 16-срезового компьютерного томографа: толщина среза при коллимации 10 мм 0,625 – 10 мм; шаг спирали 0,625 – 10 мм; размер фокусного пятна: малое фокусное пятно 0,7 мм(ш) \times 0,6 мм (Д)/7° (IEC60336:2005).

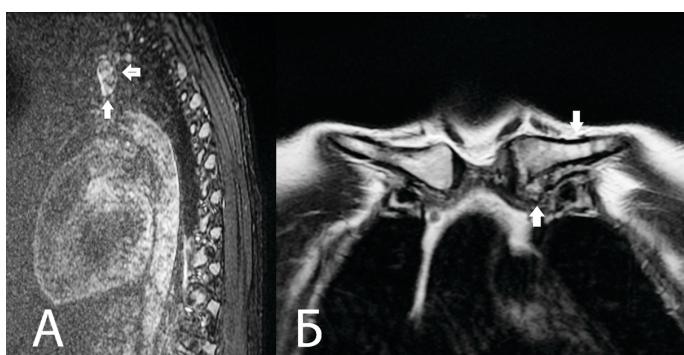


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы. А, Б – режимы STIR и T_2 в сагиттальной и коронарной проекции соответственно. Отек костного мозга левой ключицы и признаки синовита (стрелки).

Fig. 3. A, B – MRI STIR and T_2 in the sagittal and coronal projections, respectively. Swelling of the bone marrow of the left clavicle and signs of synovitis (arrows). B, Г – MPT T_1 and STIR in the sagittal projection. Marrow fat fraction increased at the L1 vertebral body

большое фокусное пятно 0,9 мм(ш) × 0,9 мм (Д)/7° (IEC60336:2005).

Результаты

По данным планарной ОСГ выявлено аномальное распределение РФП в области грудино-ключичных сочленений и позвонке L_1 (рис. 4). Для оценки структуры костной ткани в проекции выявленных изменений было принято решение о проведении дополнительного исследования в объеме ОФЭКТ/КТ на уровне от нижней челюсти до средней трети бедер, что также было обусловлено необходимостью поиска возможных метаболически неактивных структурных изменений (рис. 5).

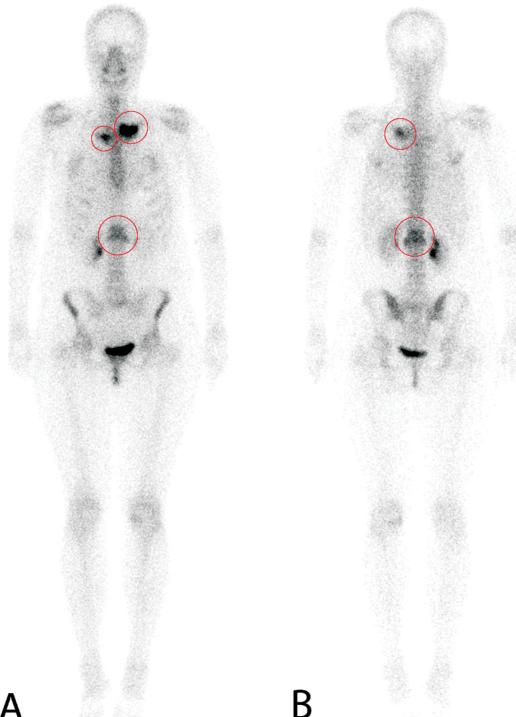


Рис. 4. Спинтиграфия с остеотропным РФП ^{99m}Tc -фосфотех

Рис. 4. Сцинтиграфия с остеотропным РФП ^{99m}Tc -фосфотех. А – передняя проекция. Б – задняя проекция. Отмечается очаговая гипераккумуляция в грудино-ключичных сочленениях (преимущественно слева) и позвонке I.

Fig. 4. Bone scan with osteotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -MDP

Fig. 4. Bone scan with osteotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -MDP. A – anterior projection. B – posterior projection. There is an intense accumulation of radiopharmaceutical in the sternoclavicular joints (mainly on the left) and the L₁ vertebra



Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы. А, Б – режимы STIR и T_2 в сагиттальной и коронарной проекции соответственно. Отек костного мозга левой ключицы и признаки синовита (стрелки).

Fig. 3. A, B – MRI STIR and T_2 in the sagittal and coronal projections, respectively. Swelling of the bone marrow of the left clavicle and signs of synovitis (arrows). B, Г – MPT T_1 and STIR in the sagittal projection. Marrow fat fraction increased at the L1 vertebral body

По данным ОФЭКТ/КТ было подтверждено наличие структурных изменений в проекции очагов повышенного накопления РФП в области левого-грудино-ключичного сочленения (рис. 5, 6) и позвонке L_1 (рис. 7). Справа

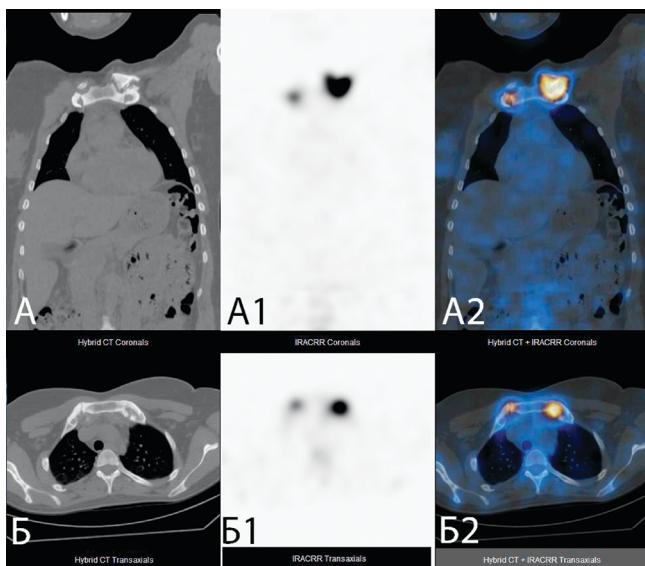


Рис. 5. А, Б – компьютерные томограммы. А1, Б1 – однофотонные эмиссионные компьютерные томограммы; А2, Б2 – совмещенные томограммы. Представлены изображения грудино-ключичных сочленений в верхнем ряду в коронарной проекции, в нижнем ряду – в аксиальной. Очаг гиперфиксации РФП ($SUV_{max} = 10,68$) в области левого грудино-ключичного сочленения с выраженным дистрофическими изменениями

Fig. 5. А, Б – СТ компонент SPECT/CT; А1, Б1 – SPECT компонент SPECT/CT; А2, Б2 – SPECT/CT fusion. В проекции очага повышенного накопления РФП ($SUV_{max} = 10,68$) выраженные дистрофические изменения

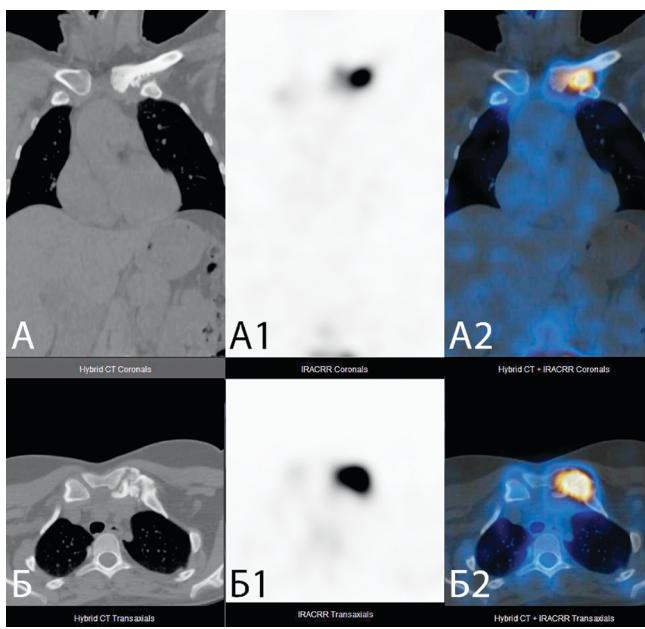


Рис. 6. А, Б – компьютерные томограммы; А1, Б1 – однофотонные эмиссионные компьютерные томограммы; А2, Б2 – совмещенные томограммы. В области очага повышенного накопления РФП ($SUV_{max} = 19,26$) выраженные дистрофические изменения, вовлекающие прилежащие отделы 1-го ребра слева, остеосклероз и гиперостоз левой ключицы

Fig. 6. А, Б – СТ компонент SPECT/CT; А1, Б1 – SPECT компонент SPECT/CT; А2, Б2 – SPECT/CT fusion. В проекции очага повышенного накопления РФП ($SUV_{max} = 19,26$) выраженные дистрофические изменения, вовлекающие прилежащие отделы 1-го ребра слева, остеосклероз и гиперостоз левой ключицы

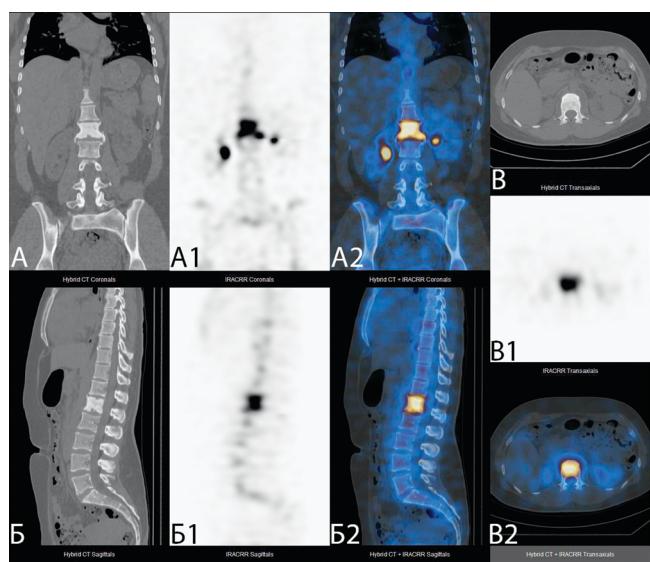


Рис. 7. А, Б, В – компьютерные томограммы; А1, Б1, В1 – однофотонные эмиссионные компьютерные томограммы; А2, Б2, В2 – совмещенные томограммы. Гиперфиксация РФП ($SUV_{max} = 15,95$) и тотальный остеосклероз тела позвонка L_1 с выраженным дистрофическими изменениями

Fig. 7. А, Б, В – СТ компонент SPECT/CT; А1, Б1, В1 – SPECT компонент SPECT/CT; А2, Б2, В2 – SPECT/CT fusion. В проекции очага повышенного накопления РФП ($SUV_{max} = 15,95$) выраженный остеосклероз тела позвонка L_1 с выраженным дистрофическими изменениями

в проекции грудино-ключичного сочленения и 1-го грудино-реберного сочленения на фоне повышенного накопления РФП структурные изменения отсутствовали. Метаболически неактивных изменений не обнаружено. Однозначно высказываться о природе изменений было невозможно ввиду их неспецифичности, однако совокупность проявлений с учетом клинических данных укладывалось в третью стадию синдрома SAPHO. Данное предположение не нашло противоречий при обсуждении с врачом-рентгенологом.

Проявления синдрома SAPHO могут напоминать другие заболевания, такие как остеомиелит, остеосаркома, саркома Юинга, болезнь Педжета, метастазы, конденсирующий остеит ключицы и POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и кожные изменения). Однако у пациентов с множественными участками изменений в костной системе (суставы, осевой и аппендикулярный скелет), большую в передней грудной стенке, нормальными данными лабораторных методов исследования и отсутствием в анамнезе воспалительной артрита или первичного рака следует заподозрить синдром SAPHO.

Заключение

Кожные проявления и поражение костей при синдроме SAPHO могут дебютировать асинхронно либо существовать изолированно, что и демонстрирует представленный клинический случай. Важно помнить все проявления данного синдрома, так как постановка диагноза осуществляется на основании клинических данных и рентгенорадиологической картины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Windom R.E., Sandford J.P., Ziff M. Acne Conglobata and Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1961;4:632–635.
- Chamot A.M., Benhamou C.L., Kahn M.F., Beraneck L., Kaplan G., Prost A. Le Syndrome Acné Pustulose Hyperostose Ostéite (SAPHO). Résultats d'une enquête nationale. 85 observations. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1987;54:3:187-196 (In France).
- Utumi E.R., Oliveira Sales M.A., Shinohara E.H., Takahashi A., Coracin F.L., Rocha R.G., Paraíso Cavalcanti M.G. SAPHO Syndrome with Temporomandibular Joint Ankylosis: Clinical, Radiological, Histopathological, and Therapeutic Correlations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2008;105:3:67–72.
- Jansson A.F., Grote V., ESPED Study Group. Nonbacterial Osteitis in Children: Data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr.* 2011;100:8:1150–1157.
- Takigawa T., Tanaka M., Nakanishi K., Misawa H., Sugimoto Y., Takahata T., Nakahara H., Nakahara S., Ozaki T. SAPHO Syndrome Associated Spondylitis. *Eur Spine J.* 2008;17:1391–1397.
- Marsot-Dupuch K., Doyen J.E., Grauer W.O., de Givry S.C. SAPHO Syndrome of the Temporomandibular Joint Associated with Sudden Deafness. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999;20:5:902–905.
- Khanna L., El-Khoury G.Y. SAPHO Syndrome – a Pictorial Assay. *The Iowa Orthopaedic Journal.* 2012;32:189-195.
- Takigawa T., Tanaka M., Nakahara S., Sugimoto Y., Ozaki T. SAPHO Syndrome with Rapidly Progressing Destructive Spondylitis: Two Cases Treated Surgically. *Eur Spine J.* 2008;17:331–337.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

А.А. Лабушкина, О.Е. Клементьева, Г.Е. Кодина, А.С. Самойлов

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Анна Антоновна Лабушкина, e-mail: Lanar19@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Формы протоколов клинических исследований РФЛП

Формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП

Формы отчетов о результатах клинических исследований для РФЛП

Заключение

Ключевые слова: *клинические исследования, радиофармацевтический лекарственный препарат, правила надлежащей клинической практики, брошюра исследователя, протокол клинического исследования, нормативная документация*

Для цитирования: Лабушкина А.А., Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Самойлов А.С. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 71–77. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

A.A. Labushkina, O.E. Klement'eva, G.E. Kodina, A.S. Samoilov

Development of Methodological Documents Regulating the Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Anna A. Labushkina, e-mail: Lanar19@mail.ru

CONTENTS

Introduction

The forms of radiopharmaceutical drugs clinical trial protocols

The forms of the researcher's brochure for clinical studies of radiopharmaceutical drugs

The forms of reports on the results of clinical trials for radiopharmaceutical drugs

Conclusion

Keywords: *clinical studies, radiopharmaceutical drug, rules of good clinical practice, researcher's brochure, protocol of clinical research, normative documentation*

For citation: Labushkina AA, Klementyeva OE, Kodina GE, Samoilov AS. Development of Methodological Documents Regulating the Clinical Trials of New Radiopharmaceutical Drugs. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):71–77. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77

Введение

Основными нормативными документами, регламентирующими клинические исследования (КИ) с целью государственной регистрации лекарственных средств (ЛС) на территории Российской Федерации, являются: Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»¹ (далее № 61-ФЗ), Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика»², Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Клинические исследования. Над-

лежащая клиническая практика»³. Кроме того, в РФ действует утвержденный в соответствии с международными стандартами Приказ Минздрава России № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»⁴, затрагивающий вопросы планирования и организации КИ с участием человека.

Федеральный закон № 61-ФЗ определяет проведение КИ лекарственного препарата для медицинского применения с участием человека в качестве субъекта эксперимента с целью оценки безопасности и эффективности препарата этапом для производства и обращения ЛС.

³ Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 июня 2014 г. № 497-ст).

⁴ Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

¹ Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).

² Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

Тем самым точное, в соответствии с законодательством, проведение КИ ЛС является одной из гарантий обеспечения национальной лекарственной безопасности, как публичного интереса государства. Данные обстоятельства определяют высокую степень значимости процесса КИ, завершающего разработку нового лекарственного препарата.

При этом соблюдение при планировании и проведении КИ Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами,ложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), а также того, что результаты КИ достоверны. Данный стандарт соответствует руководству ICH GCP⁵, которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения.

Необходимо отметить, что GCP является одним из разделов части, посвященной безопасности, руководства ICH. В других разделах руководства ICH также содержатся требования к проектированию и проведению КИ ЛС [1].

Нормативно-правовым документом, регулирующим биомедицинские исследования в европейских странах, являются Конвенция Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины⁶. Российская Федерация в настоящей Конвенции не участвует. Однако большинство норм Конвенции соответствуют нормам действующего российского законодательства.

Согласно определению, данному в ОФС.1.11.0001.15⁷, радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) представляют собой лекарственные препараты, которые в готовой для использования лекарственной форме содержат один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), имеющих качественные характеристики, пригодные для диагностического и/или терапевтического применения. Основные отличия РФЛП от других лекарственных препаратов заключаются в особой природе их фармакологического действия, реализующегося за счет генерации ионизирующего излучения. РФЛП диагностического назначения содержат гамма- или позитронно-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами. В РФЛП терапевтического назначения радионуклид является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. Несмотря на малые концен-

⁵ ICH GCP – Руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, на основе разработанных Международной конференцией по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH) и (Международным советом по гармонизации (International Council on Harmonisation) технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

⁶ Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине ETS N 164 (Принята Комитетом министров Совета Европы 19 ноября 1996 г.).

⁷ Общая фармакопейная статья ОФС.1.11.0001.15 Министерство здравоохранения Российской Федерации.

трации фармацевтической субстанции в РФЛП, а также минимальную кратность курсового введения, при исследовании РФЛП необходимо углубленное изучение дозиметрических данных и расчёт доз излучения для обеспечения максимальной защиты пациентов и персонала от вредного воздействия радиации, в соответствии с нормами радиационной безопасности. Эти особенности не могут быть учтены при планировании и проведении КИ РФЛП, что определяет необходимость выделения этих лекарственных препаратов (как диагностического, так и терапевтического назначения) в отдельную нормативную группу проведения КИ.

В 2008 г. Европейским обществом ядерной медицины было опубликовано Руководство по регулированию ранних фаз клинических испытаний радиофармпрепаратов в ЕС [2]. В документе указывается, что в Европе РФЛП относятся к особой группе лекарственных средств. Поэтому их разработка и использование регулируется рядом директив ЕС, постановлений и правил, принятых государствами-членами Евросоюза.

Особенности проведения клинических исследований безопасности и эффективности РФЛП затронуты в научных рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам. Основополагающие рекомендации представлены в Руководстве по клинической оценке диагностических средств (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1)⁸ с приложением⁹. В частности, в документе указывается, что хотя оценка диагностических препаратов регулируется теми же нормативными правилами и принципами, что и другие лекарственные препараты, диагностические РФЛП используются для диагностики и/или мониторинга заболеваний, а не для их лечения, в связи с чем программы КИ должны быть адаптированы для этих целей.

В 2016 г. МАГАТЭ опубликовало технический документ «Надлежащая практика внедрения радиофармацевтических препаратов в клиническое использование»¹⁰. Данная публикация представляет собой обзор практического опыта разных стран в проведении КИ новых радиофармпрепаратов, качество, безопасность и эффективность которых уже установлены в других странах. Однако указания в отношении норм и правил подготовки и проведения КИ РФЛП в документе не определены.

Таким образом, в странах Европы и в США, на сегодняшний день занимающих лидирующие позиции в области разработки и проведения КИ радиофармпрепаратов, проблемы нормативного регулирования КИ РФЛП продолжают оставаться нерешенными. В обзорной публикации [3], посвященной обсуждению нового Положения о КИ радиофармпрепаратов, отмечается, что в последнее время резко возросли объемы и темпы разработки радиофармпрепаратов с высокой специфичностью и высоким терапевтическим потенциалом, что, с одной стороны, открывает новые возможности для клинических исследований, а с другой – приводит к усилению давления на проведение контролируемых КИ.

С января 2023 г. в ЕС законодательство, касающееся подготовки и проведения КИ, регулируются новым Регламентом (ЕС) № 536/2014 Европейского парламен-

⁸ Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents // European Medicines Agency Doc. Ref. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1 London, 23 July 2009.

⁹ Приложение 1 к руководству по клинической оценке диагностических средств (CPMP / EWP/1119/98 REV. 1) о средствах визуализации (Appendix 1 to the Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents (CPMP/EWP/1119/98 REV. 1) on Imaging Agents).

¹⁰ INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use, TECDOC Series, 2015.

та и Совета о клинических испытаниях лекарственных средств для использования человеком¹¹. Однако новый регламент также не содержит в себе рекомендации особого подхода к проведению КИ РФЛП.

К сожалению, несмотря на то, что нормативные документы, регламентирующие КИ и регистрацию лекарственных средств на территории Российской Федерации на сегодняшний день гармонизированы с международными стандартами и являются результатом стремления максимально стандартизировать процесс клинических исследований, в них практически отсутствуют какие-либо особые рекомендации по проведению КИ РФЛП.

С мая 2017 г. на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС) начал функционировать единый рынок ЛС. С целью урегулирования вопросов в сфере обращения ЛС в ЕАЭС Экспертный комитет по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК) опубликовал ряд документов, в том числе обеспечивающих регулирование КИ ЛС в ЕАЭС.

Принципы и подходы к проведению КИ, затрагивающих безопасность субъектов исследований, отражены в «Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета ЕАЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 [21]¹², и должны соблюдаться при проведении всех КИ.

Решение Совета ЕАЭК № 79 устанавливает Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС (GCP ЕАЭС), целью которых является установление единого порядка проведения КИ ЛС, что должно способствовать обеспечению функционирования общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС, взаимному признанию данных КИ уполномоченными органами государств-членов ЕАЭС, а также взаимному признанию КИ, выполненных на территории ЕАЭС и за его пределами. Правила GCP ЕАЭС регламентируют клинический этап разработки ЛС и являются обязательными для всех исследований с участием человека.

В июле 2018 г. Коллегия Евразийской экономической комиссии в целях гармонизации требований, предъявляемых к проведению КИ, установленных законодательством государств-членов ЕАЭС Решением № 11 от 18.07.2018 г. опубликовала «Руководство по общим вопросам клинических исследований»¹³. Однако вопросы КИ РФЛП в документ не вошли.

С января 2021 г. регистрация лекарственных препаратов на территории ЕАЭС, осуществляется по единым правилам. Документами, регулирующими регистрацию ЛС в ЕАЭС, являются Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 78¹⁴ и Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 84¹⁵.

Резюмируя сравнительный анализ норм и правил, регламентирующих проведение КИ ЛС, действующих

¹¹ Регламент (ЕС) № 536/2014 Европейского парламента и Совета от 16 апреля 2014 года о клинических испытаниях лекарственных средств для использования человеком, отменяет Директиву 2001/20/ ЕС

¹² Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹³ Решение Коллегии ЕАЭК № 11 от 18.07.2018 г. «Руководство по общим вопросам клинических исследований».

¹⁴ Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁵ Решение Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств».

на территории Российской Федерации и в рамках нормативно-правового поля ЕАЭС, следует признать, что ни в одном из них не определены нормы и правила, по которым выполняются КИ РФЛП, сохраняется неоднозначность трактовки ряда терминов, что может приводить к возникновению недопонимания экспертом некоторых понятий и данных, содержащихся в основных документах КИ, предоставляемых на экспертизу, а также нет четких рекомендаций по планированию и оформлению документации, сопровождающей проведение КИ РФЛП, отсутствуют шаблоны (формы, макеты) документов, требуемых как для получения разрешения на проведение КИ РФЛП, так и для оформления их результатов. Изложенные факты подтверждают актуальность разработки, внедрения и гармонизации в странах-членах ЕАЭС этих документов.

В целях гармонизации практики подготовки и проведения доклинических и КИ новых РФЛП с требованиями «Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный Центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» был разработан ряд форм документов, регламентирующих выполнение КИ новых РФЛП диагностического и терапевтического назначения – формы протоколов КИ РФЛП, формы брошюры исследователя для КИ РФЛП и формы отчетов о результатах КИ РФЛП. В виду объемности указанных документов в статье освещаются только ключевые моменты, отражающие особенности организации и проведения КИ РФЛП.

Формы протоколов клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения

Задачи и структура КИ ЛС документально отражаются в протоколе клинического исследования. Протокол КИ является ключевым документом, обеспечивающим квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на экспертизу в органы контрольно-разрешительной системы.

Подготовка и проведение КИ РФЛП являются одними из самых сложных процедур не только из-за тяжести исследуемой нозологии, но и из-за специфических свойств РФЛП, представляющих собой радиоактивные источники, вследствие чего макеты протоколов КИ РФЛП должны отражать в себе ряд особенностей проведения КИ РФЛП (табл.1).

Как видно из табл. 1, одной из особенностей является дизайн КИ РФЛП. Клиническое исследование РФЛП является открытым, несравнительным, многоцентровым исследованием.

Важным моментом организации КИ является определение популяции субъектов исследования. Выбор контингента испытуемых обусловлен требованиями Федерального закона № 61-ФЗ и ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». В связи с высокой потенциальной токсичностью РФЛП КИ I фазы проводятся не с участием здоровых добровольцев, а с участием пациентов, страдающих соответствующим заболеванием. Учитывая это, а также специфику РФЛП, процедуры рандомизации и маскировки при проведении КИ РФЛП не могут быть применимы, так как использование плацебо является неэтичным по отношению к пациентам.

Особого внимания требуют также оценка и пересмотр количественных критериев популяции субъектов КИ РФЛП. Учитывая особенности области применения многих РФЛП, невозможность участия в КИ здоровых

Таблица 1

Оценка особенностей КИ РФЛП в сравнении с другими ЛС
Evaluation of the features of Clinical studies of Radiopharmaceutical drugs in comparison with other drugs

		Фазы клинических исследований лекарственных средств		
		Фаза I	Фаза II	Фаза III
Цели	ЛС	Определение метаболического и фармакологического действия, максимально переносимой дозы	Оценка эффективности, кратковременные ПЭ, оценка общего риска для определенной популяции и определенного заболевания	Получение дополнительной информации по клинической эффективности, оценка общего соотношения польза/риска
	РФЛП	Оценка безопасности и переносимости, предварительная оценка эффективности	Оценка эффективности, оценка безопасности (фаза IIб)	Оценка эффективности, оценка безопасности, оценка общего соотношения польза/риска
Задачи	ЛС	Биоэквивалентность, биодоступность, переносимые дозы, метаболизм, фармакокинетика, фармакодинамика	Взаимодействие ЛС – болезнь, лекарственное взаимодействие, эффективность различных режимов дозирования, фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность	Взаимодействие ЛС – болезнь, ЛС – взаимодействие, дозовый интервал, риск/польза, эффективность и безопасность
	РФЛП	Метаболизм, фармакокинетика, фармакодинамика, дозиметрия, безопасность, лекарственное взаимодействие, предварительная эффективность	Эффективность, эффективность различных режимов дозирования в особых группах, безопасность	
Изучаемые параметры	ЛС	Показатели жизнедеятельности, уровень концентрации, побочные эффекты	Режим дозирования и переносимость, побочные эффекты	Лабораторные данные, побочные эффекты, эффективность
	РФЛП	Показатели жизнедеятельности, дозовые нагрузки, побочные эффекты, эффективность	Показатели диагностической/терапевтической эффективности, побочные эффекты, доп. режим дозирования, показатели жизнедеятельности	
Характеристика дизайна	ЛС	Неослепленное неконтролируемое	Сравнительное плацебо контролируемое, узкие критерии включения	Рандомизированное, контролируемое, 2–3 цели, более широкие критерии включения
	РФЛП	Открытое, несравнительное, многоцентровое		
Продолжительность	ЛС	До 1 года	Несколько месяцев	Несколько лет
	РФЛП	Минимально возможная для проведения исследования всего количества субъектов КИ (см. строку Количество пациентов)		
Изучаемая популяция	ЛС	Здоровые добровольцы или пациенты с определенным заболеванием (рак, ВИЧ)	Пациенты с определенным заболеванием	Пациенты с определенным заболеванием
	РФЛП	Пациенты с определенным заболеванием		
Количество пациентов	ЛС	20–80	200–300	Сотни – тысячи
	РФЛП	Минимально возможное статистически достоверное количество пациентов, соответствующее критериям включения и невключения		

добровольцев, а также жесткие критерии невключения субъектов в КИ, действующие требования могут быть выполнены в весьма ограниченных случаях, а предписанная численность субъектов в поздних фазах КИ для исследований РФЛП практически недостижима. Таким образом, целесообразен пересмотр количественного критерия популяции всех фаз КИ РФЛП до минимально возможного количества пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, но обеспечивающего возможность получения статистически достоверных результатов. Соответственным образом продолжительность КИ РФЛП должна быть минимально возможной для проведения исследования всего количества субъектов КИ.

Необходимым также является корректировка целей и задач КИ различных фаз, а следовательно, и перечня изучаемых параметров РФЛП в КИ. Прогностические уровни безопасных диагностических/терапевтических доз, а также предварительные схемы дозирования и введение исследуемого препарата во время проведения I фазы КИ, учитывая специфику РФЛП, устанавливаются не экспериментальным путем, а на основании результатов доклинических исследований РФЛП. Таким образом, определение максимально переносимой дозы препарата и исследования многократных возрастающих доз не применимы. При этом, поскольку основное практическое подтверждение и установление уровней безопасных и эффективных диагностических/терапевтических доз и схемы дозирования исследуе-

мого РФЛП на основании результатов доклинических исследований происходит во время проведения I фазы клинического исследования, то проведение пробных клинических исследований (pilot trials) фазы II не представляется обязательным, целесообразно проведение базовых клинических исследований (pivotal trials) фазы IIб. В перечень изучаемых параметров ЛС КИ фазы I включены только показатели жизнедеятельности, уровень концентрации и побочные эффекты. Однако, с этической точки зрения, введение радиоактивного вещества пациенту, а не здоровому добровольцу, только с целью получения информации по этим параметрам неоправданно, так как в случае применения диагностических РФЛП полученная информация несоизмерима с целесообразностью облучения пациента, а в случае применения терапевтического РФЛП привносит риск вреда здоровья пациенту в силу упущенного для лечения заболевания времени.

Особого внимания заслуживает необходимость корректировки методов оценки безопасности РФЛП при проведении КИ. В отличие от других лекарственных препаратов, исследование безопасности РФЛП включает в себя радиометрические исследования, представляющие собой оценку поглощенных доз в органах и всем теле пациента и определение критических органов и эффективной дозы облучения, что являются обязательными во время проведения КИ РФЛП I фазы. При этом дополнительное изучение диагностической/терапевти-

ческой эффективности уровней доз препарата в рамках, установленных во время КИ I фазы, возможно во время проведения всех КИ последующих фаз. Соответствующим образом, статистический анализ КИ РФЛП включает в себя методы оценки радиометрических исследований – оценку поглощенных доз в органах и всем теле пациента, определение критических органов и эффективной дозы облучения.

В предлагаемых формах протоколов КИ РФЛП учтены все особенности планирования и проведения КИ РФЛП каждой фазы.

**Формы брошюры исследователя
для клинических исследований РФЛП
диагностического и терапевтического
назначения**

Брошюра исследователя представляет собой сводное изложение результатов проведенных доклинических и клинических исследований, соответствующих текущей стадии клинической разработки исследуемого препарата. Однако в имеющихся рекомендациях по разработке брошюры исследователя для проведения КИ приведены только общие сведения о содержании данного документа. Исходя из этого, разработка формы брошюры исследователя для проведения КИ РФЛП с акцентированием внимания главного исследователя, а также всей рабочей группы исследовательского центра, на ключевых моментах особенностей радиофармпрепараторов, является особенно важной и актуальной задачей.

В табл. 2 представлены значимые для КИ РФЛП дополнения к содержанию ключевых разделов брошюры исследователя.

Предлагаемые формы брошюры исследователя КИ РФЛП разработаны с учетом особенностей и дополнений, представленных в табл. 2.

**Формы отчетов о результатах клинических
исследований для РФЛП диагностического
и терапевтического назначения**

Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в регулирующие органы в формате Общего технического документа (ОТД), одним из пяти обязательных модулей которого являются отчеты о клинических исследованиях регистрируемого препарата, представляющие собой важнейший информационный материал для утверждения со стороны регулирующих органов и отвечающие стандартам, соответствующим текущим регуляторным требованиям. По мнению многих экспертов в области клинических исследований, необходима разработка типового отчета, форма и содержание которого удовлетворяли бы регулирующие органы, что в значительной степени облегчило бы и ускорило процедуру регистрации новых лекарственных препаратов. В этой связи разработка форм отчетов о результатах КИ для особой группы РФЛП является крайне важной задачей.

Формы отчетов о результатах клинических исследований РФЛП разработаны в соответствии с требова-

Таблица 2

Дополнения к содержанию ключевых разделов Брошюры исследователя, значимые для КИ РФЛП
Additions to the content of the main sections of the Investigator's Brochure that are significant for clinical trials of Radiopharmaceutical drugs

Раздел	Фазы клинических исследований лекарственных средств		
	Фаза I	Фаза II	Фаза III
Краткий обзор	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах доклинических исследований	Краткое резюме дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП, основанных на результатах клинических исследований I фазы исследуемого РФЛП, а также доклинических исследований (если необходимо)	
Физические, химические, фармактические свойства и лекарственная форма	Физико-химические свойства: необходимо указать физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада Условия хранения: следует указать, что препарат хранят в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010)		
Доклинические исследования	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза; следует также указать на основании каких данных произведен расчет и указать метод расчета	Дозиметрия: следует в краткой форме представить результаты дозиметрических характеристик исследуемого РФЛП по результатам доклинических исследований	
Опыт применения у человека	Неприменимо для клинического исследования I фазы	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I фазы; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)	Безопасность и эффективность: информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике (для терапевтических РФЛП), дозиметрическим характеристикам исследуемого РФЛП, эффективности и дозозависимости эффектов, полученная в ходе проведенных клинических исследований I и II фаз; Обзор других клинических исследований, опыта применения оригинального (в случае КИ воспроизведенного или аналогичного РФЛП)

Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Физико-химические свойства: физико-химические свойства всех реагентов и радионуклида с указанием вида, энергии излучения и периода полураспада	
	Беременность: не применимо для данного исследования	
	Грудное вскармливание: не применимо для данного исследования	
	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие прогностические расчетные поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным его фармакокинетики у лабораторных животных, а также рассчитанная прогностическая эффективная доза	Дозиметрия: табличные данные, иллюстрирующие поглощенные дозы на критические органы человека при применении исследуемого РФЛП по данным результатов клинического исследования I фазы, а также рассчитанная эффективная доза
	Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним: необходимо указать, что работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требований к радиационной защите	
	Приготовление препарата: подробное описание условий и процесса приготовления препарата с указанием требуемой объемной активности радионуклида в препарате (в единицах, кратных Бк/мл) на дату и время приготовления; следует указать, что процесс приготовления препарата проводят в асептических условиях с соблюдением требований радиационной безопасности	
	Рекомендуемые дозы: указать величину вводимой активности (в единицах, кратных Бк) и объема (мл) вводимого РФЛП на каждое место введения, а также общей однократной вводимой дозы и объема препарата	
	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; прогностические значения поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, основанные на данных доклинических исследований препарата	Методика проведения лечения/диагностического исследования: подробное описание процедур проведения дозиметрического анализа, оценки параметров жизнедеятельности пациента и проверки наличия нежелательных явлений; значения поглощенных доз облучения органов пациента и эффективной дозы при введении исследуемого РФЛП, по данным результатов клинического исследования I фазы
	Передозировка: следует указать, что передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированных радиоизотопных лабораторий лечебно-диагностических учреждений	
	Особые указания и меры предосторожности: работа с РФЛП может проводиться только квалифицированным медицинским персоналом, получившим допуск к работе с радиоактивными веществами, в специализированных радиоизотопных лабораториях лечебно-диагностических учреждений, имеющих соответствующее разрешение и лицензию, в условиях соблюдения основных принципов радиационной безопасности и требований к радиационной защите (ОСПОРБ-99/2010, НРБ-99/2010, МУ 2.6.1.1892-04 и СП 2.6.1.2612-10 в действующих редакциях)	
Обсуждение данных и инструкции для исследователя (ОХЛП)	Условия хранения: следует указать, что препарат хранят в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010), хранить в недоступном для детей и для посторонних месте	
	Условия отпуска: следует указать, что реагенты для приготовления препарата либо готовый РФЛП отпускаются по заявкам только в специализированные лечебно-диагностические учреждения; реализации через аптечную сеть не подлежат	
	Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов: неиспользованный готовый РФЛП (указать наименование) относится к радиоактивным отходам и уничтожается согласно инструкции (или СОП) по утилизации радиоактивных отходов исследовательского центра. В случае уничтожения готового РФЛП (указать наименование) спонсору должен быть представлен акт с указанием даты или другой документ об уничтожении. В этих документах следует четко указать номера серий и/или номера пациентов (или обеспечить возможность их отслеживания), и количество уничтоженного препарата	

ниями нормативных документов, действующих в РФ и ЕАЭС, и учитывая особенности протоколов КИ РФЛП I, II и III фаз, и содержат рекомендации по составлению и оформлению отчетов о результатах клинических исследований РФЛП с описанием методов и результатов статистического анализа данных с табличными и графическими примерами и комментариями.

Авторы надеются, что составление отчета о результатах КИ с использованием предложенных форм отчетов о результатах КИ РФЛП позволит избежать ошибок, вызывающих нарекания со стороны экспертов, что приведет к ускорению процедуры принятия решений по регистрации новых РФЛП.

Заключение

Впервые разработаны макеты документов, необходимых для проведения клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов:

1. Разработаны формы протоколов клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения.

2. Разработаны формы брошюры исследователя для клинических исследований РФЛП диагностического и терапевтического назначения.
3. Разработаны формы отчетов о результатах клинических исследований для РФЛП диагностического и терапевтического назначения.

Разработка и принятие единообразных форм документов, необходимых для получения разрешения и проведения КИ РФЛП, позволит гармонизировать КИ, выполняемые на территории РФ и ЕАЭС.

Проведение КИ новых РФЛП в соответствии с разработанными формами документов позволит облегчить процедуру получения разрешения на проведение КИ, а также упростить и ускорить процессы регистрации и осуществления ввода в гражданский оборот новых РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии ряда социально-значимых заболеваний в медицинских учреждениях Российской Федерации.

Разработанные формы документов КИ могут быть предоставлены заинтересованным исследовательским центрам, организующим КИ РФЛП.

Разработка документов проведена в рамках научно-исследовательской работы «Научно методическое сопровождение доклинических и клинических исследований радиофармацевтических препаратов в рамках

нормативно правового поля ЕАЭС» (шифр темы «Надлежащая практика РФП 2»), номер государственной регистрации ЕГИСУ НИОКР – 122031700395-3, Контракт № 10.007.21.800 от 30.12.2020 с ФМБА России.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Дмитриев А.А., Табакаев Н.А., Пименов И.Д., Тюфилин Д.С. Анализ международных требований к комплексному проектированию клинических исследований лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 2. С. 172-178.
2. Verbruggen A., Coenen H.H., Deverre J.R., Guilloteau D., Langstrom B., Salvadori P.A., Halldin C. Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals in Early Phase Clinical Trials in the EU // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. V.35, No. 11. P. 2144-2151. doi: 10.1007/s00259-008-0853-7.
3. Peñuelas I., Vugts D.J., Decristoforo C., et al. The New Regulation on Clinical Trials in Relation to Radiopharmaceuticals: When and How Will It Be Implemented? // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2019. V.4, No. 2. P. 2. doi: 10.1186/s41181-019-0055-6.

REFERENCES

1. Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Dmitriev A.A., Tabakaev N.A., Pimenov I.D., Tyufilin D.S. Analysis of International Requirements for Designing of Clinical Trials. *Razrabotka i Registratsiya Lekarstvennykh Sredstv = Drug Development & Registration*. 2016;2:172-178 (In Russ.).
2. Verbruggen A., Coenen H.H., Deverre J.R., Guilloteau D., Langstrom B., Salvadori P.A., Halldin C. Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals in Early Phase Clinical Trials in the EU. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008;35;11:2144-2151. doi: 10.1007/s00259-008-0853-7.
3. Peñuelas I., Vugts D.J., Decristoforo C., et al. The New Regulation on Clinical Trials in Relation to Radiopharmaceuticals: When and How Will It Be Implemented? *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2019;4;2:2. doi: 10.1186/s41181-019-0055-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

РЕЦЕНЗИЯ

НА РЕКОМЕНДАЦИИ РОСГИДРОМЕТА Р 52.18.787-2013 «МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ» И Р 52.18.923-2022 «ПОРЯДОК ОЦЕНКИ РИСКА ОТ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ПО ДАННЫМ МОНИТОРИНГА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ»

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №331-ФЗ (ред. от 21.12.2021) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об охране окружающей среды» и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (статья 7, п. 6) государственный мониторинг радиационной обстановки на территории РФ осуществляется в целях своевременного выявления изменений радиационной обстановки, оценки, прогнозирования и предупреждения возможных негативных последствий радиационного воздействия для населения и окружающей среды. Комплексным показателем состояния радиационной обстановки является риск от радиоактивного загрязнения окружающей среды. Специалистами ФГБУ НПО «Тайфун» разработаны рекомендации с методиками оценки радиационного риска для человека (Р 52.18.787-2013) и окружающей среды (Р 52.18.923-2022) на основе данных мониторинга радиационной обстановки.

Методика оценки риска для человека позволяет оценить уровни радиационного риска на основе обобщенных данных мониторинга радиационной обстановки в компонентах природной среды. В ней изложены основные принципы и критерии методологии оценки радиационных рисков, порядок проведения анализа данных мониторинга радиационной обстановки, даны детальные рекомендации по статистическому анализу данных с учетом пространственной неоднородности и временных изменений распределения радионуклидов в компонентах природной среды (определение выборочного среднего арифметического значения, стандартного отклонения анализируемой выборки, анализ на нормальность с расчетами статистических толерантных интервалов), по анализу неопределенностей результатов оценки радиационного риска. В случае отсутствия или недостаточности данных мониторинга радиационной обстановки выполняются расчетные оценки при помощи моделей, позволяющих использовать специфические (региональные) параметры.

Оценки радиационного риска могут производиться как по отдельным путям радиационного воздействия, так и суммарного радиационного риска, на основе анализа сценариев множественных путей радиационного воздействия. Сценарий радиационного воздействия составляется исходя из целей оценки радиационного риска, данным мониторинга радиационной обстановки и концептуальной модели радиоактивно загрязненной территории.

В методике приведен пример оценки радиационного риска с использованием данных многолетнего мониторинга радиационной обстановки (РО) в районе расположения Балаковской АЭС. Представленный пример включает:

- описание географического положения Балаковской АЭС;
- характеристику данных мониторинга РО в зоне наблюдения (ЗН) и 100-км зоне вокруг АЭС;
- данные наблюдения и измерений активности в атмосферном воздухе, поверхностных водах и почве в ЗН объекта,
- данные мониторинга радиационной обстановки по удельной активности радионуклидов в продуктах питания, произведенных в ЗН;
- определение обобщенных параметров модели оценки радиационного риска на основе статистического анализа данных мониторинга РО (атмосферный воздух, почва, продукты питания (мясо, молоко, зерновые, рыба));
- расчет недостающих параметров анализа радиационного риска на основе моделей (расчет удельных активностей радионуклидов в продуктах питания);
- сводные результаты расчетов удельных активностей радионуклидов в продуктах питания и питьевой воде в ЗН и контрольном участке;
- результаты расчета радиационного риска по данным мониторинга РО в ЗН и на контрольном участке;
- применение результатов оценки радиационного риска к оптимизации мониторинга РО и оценкам интегрального радиационного воздействия от радиоактивного загрязнения компонентов природной среды.

Важным достоинством методики оценки радиационного риска является переход от множества данных мониторинга радиационной обстановки к единому интегральному показателю – уровню радиационного риска. Под понятием «радиационный риск» в методике Р 52.18.787-2013 подразумевается вероятность возникновения у человека или его потомства какого-либо вредного эффекта в результате облучения.

Данная методика апробирована для ряда радиационно опасных объектов и широко используется специалистами.

Рекомендации Р 52.18.923-2022 содержат основные положения, принципы и методы оценки экологического риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды на основе показателей радиационного фона и контрольных уровней содержания радионуклидов в компонентах природной среды, с учетом требований национальных нормативных документов РФ.

Рекомендации включают порядок оценки показателей, используемых для оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды: индекса экологического риска (ИЭР – отношение мощности дозы облучения референсных организмов к предельно допустимой радиационной нагрузке (ПДРН)), интегрального показателя загрязнения радионуклидами компонентов природной среды (ИПЗ – сумма отношений наблюдаемых концентраций радионуклидов в компонентах природной среды к соответствующим рассчитанным контрольным уровням), обобщенного показателя риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды (ОПР – интегральный показатель оценки радиационной обстановки с учетом пространственного масштаба, продолжительности и интенсивности радиационного воздействия на компоненты природной среды).

Расчет рисков производится на основе радиационного и экологического критериев, обеспечивающих сохранение благоприятной окружающей среды. В связи с большим биоразнообразием экосистем оценки риска производятся для ограниченного набора референсных организмов: почвенные беспозвоночные, наземные млекопитающие, травяни-

стая растительность, деревья, птицы, земноводные, пресмыкающиеся, макроводоросли, рыба (пелагическая и придонная), бентос, водные млекопитающие.

Рекомендации предлагают порядок оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды по данным мониторинга радиационной обстановки (федеральной сети радиометрических наблюдений, территориальной и локальной систем наблюдений) на основе показателей радиационного фона и контрольных уровней содержания радионуклидов в компонентах природной среды. Расчет рисков производится на основе радиационного и экологического критерии, обеспечивающих сохранение благоприятной окружающей среды.

Для оценки радиационной обстановки в Рекомендациях определено шкалирование экологических радиационных рисков с учетом пространственного масштаба, продолжительности и интенсивности радиационного воздействия на компоненты природной среды:

- недопустимый риск (НДР), при котором дозы облучения референсных организмов достигают или превышают ПДРН (ИЭР \geq 1), либо ИПЗ \geq 1;
- экологически приемлемый риск (ЭПР), при котором дозы облучения референсных организмов не менее чем в 10 раз ниже ПДРН (ИЭР $<$ 0,1), либо ИПЗ $<$ 0,1;
- незначительное радиационное воздействие, при котором дозы облучения референсных организмов не отличаются значимо от радиационного фона.

Использование методики оценки радиационного риска дает современный метод интегральной оценки радиационного состояния окружающей среды.

Данные рекомендации могут быть применены для:

- анализа и интерпретации информации о радиационных рисках на территории РФ по данным мониторинга радиационной обстановки с учетом требований в области охраны окружающей среды (природоохранных требований);
- оценки состояния и изменений радиационной обстановки под воздействием природных и антропогенных факторов, в т.ч. в районах расположения радиационных объектов;
- совершенствования мониторинга радиационной обстановки;
- получения достоверной информации об интегральном уровне радиационного воздействия на окружающую среду и ее интерпретации на основе концепции экологического риска с целью обеспечения сохранения благоприятной окружающей среды.

В отличие от методики 2013 г., в методике 2022 г. под «экологическим радиационным риском» (риском от радиоактивного загрязнения окружающей среды) понимается мера радиационного воздействия на природные объекты, способного привести к неблагоприятным экологическим последствиям. В основе данной методики лежит постулат порогового действия ионизирующего излучения на организмы.

Выполнена апробация Рекомендаций по оценке риска в зонах наблюдения объектов использования атомной энергии (Белоярская АЭС, Ленинградская АЭС, Нововоронежская АЭС, ПАО «ППГХО») по данным мониторинга радиационной обстановки в 2000–2021 гг. Результаты апробации представлены в ряде научных публикаций, а также в Российском национальном докладе «35 лет Чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России (1986–2021)». Апробация Рекомендаций по данным многолетнего мониторинга свидетельствует об их работоспособности и возможности практического применения для оценки радиоэкологической обстановки в районах расположения объектов использования атомной энергии.

Результаты оценки радиационного риска при помощи рекомендаций Р 52.18.787–2013 и Р 52.18.923–2022 позволяют выполнить идентификацию и ранжирование факторов радиационного воздействия, рационально организовать мониторинг радиационной обстановки, обеспечить возможность достоверной оценки экологических последствий радиационных аварий и выбрать наиболее эффективные меры по преодолению их негативного влияния на окружающую среду, оптимизировать защитные меры с целью сохранения благоприятной окружающей среды и обеспечению приемлемого уровня радиационного экологического риска. Результаты оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды важны при разработке и принятии решения о необходимости проведения природоохранных мероприятий.

Г.В. Лаврентьева, доктор биологических наук, доцент,
Заведующая кафедрой «Биотехнические системы и технологии»
Калужского филиала Московского государственного технического университета
им. Н.Э. Баумана (национального исследовательского университета)
(КФ МГТУ им. Н.Э. Баумана)

Б.И. Сынзыныс, доктор биологических наук,
профессор, профессор Отделения ядерной физики и технологий
Обнинского института атомной энергетики – филиала
Национального исследовательского ядерного
университета «МИФИ» (ИАТЭ НИЯУ МИФИ)

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, А.А. Вайнсон²

РАБОТНИКИ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ – К ВОПРОСУ ОБ УНИФИКАЦИИ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ)

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрен вопрос терминологии при поиске источников для аналитических и синтетических исследований эффектов у работников ядерной индустрии (ядерный топливный цикл для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок). Отмечается, что если англоязычных наименований данной профессиональной группы относительно мало (обнаружено всего четыре) с абсолютным превалированием термина 'nuclear workers', то для русскоязычных источников имеется широкое разнообразие наименований (различные сочетания с «атомная» и «ядерная» «индустрия» либо «промышленность» и пр.) без намека на специфичность. Сделан вывод, что в русскоязычной литературе наиболее уместно использовать термин «работники ядерной индустрии», с учетом того, что название «ядерная индустрия» является официальным.

Ключевые слова: *работники ядерной индустрии, терминология*

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. Работники ядерной индустрии – к вопросу об унификации русскоязычной терминологии (краткое сообщение) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 80–84. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84

А.Н. Koterov¹, Л.Н. Ushenkova¹, А.А. Wainson²

Nuclear Workers – on the Question of Unification of Russian-Language Terminology (Brief Report)

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Contact person: Aleksey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

The issue of terminology is considered when searching for sources for analytical and synthetic studies of effects among workers in the nuclear industry (nuclear fuel cycle for the production of nuclear weapons components and fuel for power or transport installations). It is noted that if there are relatively few English-language names of this professional group (only four were found) with the absolute prevalence of the term 'nuclear workers', then for Russian-language sources there is a wide variety of names (various combinations with 'atomic' and 'nuclear' 'industry' or 'industry' etc.) without a hint of specificity. It is concluded that in the Russian-language literature it is most appropriate to use the term 'workers in the nuclear industry' [=nuclear workers], given that the name 'nuclear industry' is official.

Keywords: *nuclear workers, terminology*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA. Nuclear Workers – on the Question of Unification of Russian-Language Terminology (Brief Report). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(3):80–84. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-80-84

Проводимые нами аналитические и синтетические исследования медико-биологических и эпидемиологических эффектов у работников ядерной индустрии [1–3] требуют наличия точной терминологии применительно к объекту, поскольку произвольность в наименованиях и размытие понятий затрудняют в том числе поиск источников в базах данных и через Интернет. Между тем, для русскоязычной терминологии, в отличие от англоязычной, не имеется даже приблизительной унификации термина. Этому вопросу и посвящено данное краткое сообщение.

Согласно определениям:

Ядерная индустрия – это «отрасль промышленности, связанная с ядерным топливным циклом для производства компонентов ядерного оружия и топлива для энергетических или транспортных установок» [4]; это – «атомная промышленность, включающая оружейный ядерный комплекс» [5].

Англоязычное 'nuclear workers' является специфическим интегральным термином для данной профессиональной группы, поскольку:

- Используется во всех обзорах по предмету 'Radiation Epidemiology': '...atomic bomb survivors and nuclear workers' (1994) [6] и пр. (2006–2019) [7–11]. Точное англоязычное определение понятия 'nuclear workers' не обнаруживается, однако по смыслу, перечислению специализаций и пр. (см. в [7–12]) оно совпадает с приведенным выше русскоязычным определением ядерной индустрии как таковой [4, 5].
- Включен в наименование исследований международных когорт, например: 'International Nuclear Workers Study' (INWORKS) [11].
- Входит в название Всемирного совета работников ядерной индустрии – 'World Council of Nuclear Workers' (WONUC) [12] и Международного профсоюза

- за этих работников – ‘International Nuclear Workers Union Network’ (INWUN) [13].
- г) Применяется в документах международных и имеющих международный авторитет организаций: МКРЗ (ICRP-118 [14]), BEIR (BEIR-VII [15]), NCRP [16] и МАГАТЭ [17].
- д) PubMed на точную конструкцию (то есть в двойных кавычках) выдает 252 ссылки (1966–2022), а при поиске через Google с опцией «точное соответствие» выявляются 137 ссылок.

Однако в тематических сообщениях НКДАР ООН по профессиональному облучению (7 сообщений за 1962–2008 гг. [18–24] и драфты последнего доклада от 2017 г. [25] и 2019 г. [26]) термин ‘Nuclear workers’ не обнаружен. В 1962 г. [18] и в 1972 г. [19] НКДАР ООН использовал наименование ‘Radiation workers’ применительно и к работникам ядерной индустрии, и к другим профессиональным контингентам, имеющим дело с радиацией (в настоящее время этот термин охватывает целый ряд облучаемых групп: медицинских рентгенологов и радиологов, стоматологов, промышленных радиографистов и работников ядерной индустрии [27]). В 1977 г. в документе НКДАР ООН [20] появилась конструкция ‘Workers exposed to radiation’, но потом, в 1982–2019 гг., комитет ограничивался единственным словом – ‘Workers’ в разных контекстах применительно к профессиям [22–26]. Иногда (сообщение 2000 г. [23]) появлялись ‘Workers occupationally exposed to radiation’.

Таким образом, НКДАР ООН не смог унифицировать термин для работников ядерной индустрии и, в отличие от остальных организаций, стал применять неспецифичные названия вкупе с поясняющим контекстом.

Изредка встречаются и другие конструкции:

- а) ‘Radiation workers in the nuclear industry’ [28]. Сочетание обнаружено в небольшом числе случаев: 7 источников для PubMed (поиск через Google на [PubMed + “Radiation workers in the nuclear industry”] и 75 ссылок через Google (точное соответствие).
- б) ‘Nuclear industry employees’ [29]. Также встречается редко – 7 источников через PubMed (1993–2004) и 108 через Google (в обоих случаях, вновь, на точное соответствие).
- в) ‘Nuclear industry workers’ (МАИР: IARC-1994 [30]). Наименование по смыслу максимально полно, но, опять, нечасто по употреблению: 67 ссылок через PubMed (1990–2022) и 95 источников через Google.

Можно видеть, что укороченный, но все же специфичный для профильной литературы термин ‘Nuclear workers’ используется повсеместно, в отличие от наиболее точного наименования ‘Nuclear industry workers’. Термин ‘Nuclear workers’ появился не позднее 1966 г. (итальянская статья [31]).

Труднее для поиска в плане специфичности обстоит дело с русскоязычными аналогами. Для переводчика Google англоязычное ‘Nuclear workers’ – это ‘атомщики’, каковой термин является более бытовым, что видно, в частности, из непарламентских контекстов, сопутствующих данному слову при поиске в Google. Наиболее сходным с ‘Nuclear workers’, по нашему мнению, русскоязычным наименованием являются ‘Работники

ядерной индустрии’, но при поиске в Рунете на данную точную конструкцию находятся, во-первых, наши публикации (семь; 2013–2021 гг.; ссылки не приводятся) и, во-вторых, еще два источника, один из которых – перевод статьи в «Бюллетеен МАГАТЭ» за 1998 г. [32], а второй – статья про рак на коммерческом обучающем сайте (ссылка не представлена). Таким образом, русскоязычная конструкция ‘работники ядерной индустрии’ (по-видимому, наиболее удачная), не представляется полностью самобытной, тем более, что название ‘Ядерная индустрия’ (в отличие, почему-то, от ее работников) является официально признанным, входит в монографии и сборники [4, 33].

Русскоязычных названий соответствующих работников много, и они, как сказано, не унифицированы даже приблизительно. Например, существует ‘Российский профсоюз работников атомной энергетики и промышленности (РПРАЭП)’ [34], но это не значит, что указанное наименование вошло во всеобщее употребление: так, есть ‘День работника атомной промышленности’ (28 сентября), однако атомных энергетиков этот день, похоже, не касается.

Другие найденные сочетания (см. через Google):

- Работники сферы атомной энергетики;
- Работники атомной индустрии;
- Работники ядерной промышленности.

Итак, видны почти все возможные сочетания нескольких слов для работников: атомной промышленности, атомной индустрии, ядерной промышленности, ядерной индустрии (наш термин), атомной энергетики и промышленности, сферы атомной энергетики. Вероятно, можно найти и еще, причем напомним, что в ‘атомную промышленность’ входит и оружейный комплекс [5].

Отсутствие унификации русскоязычного термина именно для работников отрасли (а не самой ядерной индустрии или атомной промышленности), приводит к тому, что в научных исследованиях обычно называется конкретная группа персонала той или иной инсталляции (типа: ‘Работники предприятия атомной промышленности ПО “Маяк”’ [35] или ‘Работники предприятия атомной отрасли Сибирского химического комбината’ [36]). Более общие термины, конечно, пытаются использовать, но они, вновь, не унифицированы: например, ‘Персонал атомной отрасли’ [37, 38] или ‘Работники атомной промышленности’ [39].

Выводы

- Следует унифицировать русскоязычную терминологию по образцу англоязычной, где, несмотря на некоторое разнообразие наименований (всего четыре), абсолютно превалирует термин ‘Nuclear workers’.
- Русскоязычным аналогом уместно считать ‘Работники ядерной индустрии’, тем более, что термин ‘ядерная индустрия’ является общепринятым и официальным [4, 5, 33].

Благодарности

Авторы приносят благодарность профессору Б.Я. Наркевичу за важные замечания при подготовке рукописи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель). 2020. № 1. С. 17–31.
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // Медицина труда и промышленная экология. 2021. Т.61, № 9. С. 580–587. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587>.
- Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т.62, № 3 С. 227–239. <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>.
- Бекман И.Н. Ядерная индустрия: Курс лекций. М.: Изд-во МГУ, 2005. 867 с.
- Новиков Г.А. Размышления о разработке концепции и структуры проекта закона, регулирующего отношения в области деятельности ядерного оружейного комплекса по использованию ядерной энергии в оборонных целях. Электронный ресурс: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=4683> (Дата обращения 30.12.2022).
- Wing S. Basics of Radiation Epidemiology // Radiation Health. Effects. Ed. Burdman G.M., Kaplan L. Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. URL: <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (Date of Access: 30.12.2022).
- Boice J.D.Jr. Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Schottenfeld D., Fraumeni J.F. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
- Boice J.D.Jr. Lauriston S. Taylor Lecture: Radiation Epidemiology – the Golden Age and Future Challenges // Health Phys. 2011. V.100, No. 1. P. 59–76. doi: 10.1097/HP.0b013e3181f9797d.
- Boice J.D., Held K.D., Shore R.E. Radiation Epidemiology and Health Effects Following Low-Level Radiation Exposure // J. Radiol. Prot. 2019. V.39, No. 4. P. S14–27. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ab2f3d>.
- Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M. Radiation Epidemiology // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention / Ed. Thun M.J., et al. New York: Oxford University Press, 2018. P. 2003–2037.
- Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Thun M.J., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman C., Schottenfeld D. New York: Oxford University Press, 2018. P. 227–248.
- The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health / Ed. WONUC. Elsevier Science B.V., 2000. 560 p.
- URL: <https://www.industrial-union.org/who-we-are> (Date of Access: 30.12.2022).
- ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP. Ed. / Clement C.H. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. 325 p.
- National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
- NCRP. Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD, 2018. 2 p.
- IAEA 2018. Industrial Safety Guidelines for Nuclear Facilities. Nuclear Energy Series. No. NP-T-3.3. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2018. 261 p.
- UNSCEAR 1962. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Medical, Occupational and Other Exposures. United Nations. New York, 1962. P. 375–413.
- UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V.I. Level. Annex C. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York, 1972. P. 173–186.
- UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York, 1977. P. 223–300.
- UNSCEAR 1982. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Occupational Exposure. United Nations. New York, 1982. P. 371–423.
- UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Occupational radiation exposure. United Nations. New York, 1993. P. 375–549.
- UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V.I. Annex D. Occupational radiation exposure. United Nations. New York, 2000. P. 497–654.
- UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. Annex B. Exposures of the Public and Workers from Various Sources of Radiation. United Nations. New York, 2010. P. 221–463.
- UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Exposures of Workers to Ionizing Radiation. Draft A/AC.82/R.725. 17 April 2017. Technical Report. United Nations, 2017. 26 p.
- UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Evaluation of Occupational Exposures to Ionizing Radiation. Draft A/AC.82/R.735. 29 April 2019. Technical Report. United Nations, 2019. 154 p.
- Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 1998. V.148, No. 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
- Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., Hakama M., Hill C., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risk // Radiat. Res. 2007. V.167, No. 4. P. 396–416. <https://doi.org/10.1667/RR0553.1>.
- Roman E., Doyle P., Macdonochie N., Davies G., Smith P.G., Beral V. Cancer in Children of Nuclear Industry Employees: Report on Children Aged Under 25 Years from Nuclear Industry Family Study // Brit. Med. J. 1999. V.318, No. 7196. P. 1443–1450. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7196.1443>.
- IARC 1994. IARC Study Group on Cancer Risks among Nuclear Industry Workers. Direct Estimates of Cancer Mortality Due to Low Doses of Ionising Radiation: an International Study. IARC Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers // Lancet. 1994. V.344, No. 8929. P. 1039–1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91706-X).
- Breuer F., Strambi E. Evaluation and Rational Recording of Irradiation Doses of Nuclear Workers // Minerva Fisiconucl. 1966. V.10, No. 2. P. 165–170 (In Italian.).
- URL: https://www.iaea.org/sites/default/files/vol40_no2_russian_ru.pdf (Date of Access: 30.12.2022).
- Ядерная индустрия России: сб. статей / Под ред. Петровсянца А.М., Щегельского А.В., Круглова А.К. и др. М.: Энергоатомиздат, 2000. 1040 с.
- Электронный ресурс: <https://www.atomic-energy.ru/RPRAEP> (Дата обращения 30.12.2022).
- Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Оценка риска заболеваемости старческой катарктой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 4. С. 15–21. <https://doi.org/10.12737/article-5b83b0430902e8.35861647>.
- Тахауов Р.М., Исубакова Д.С., Бронниковская Е.В., Цымбал О.С., Халюзова М.В., Тахауова Л.Р. и др. Банк биологического материала Северского биофизического научного центра // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 2. С. 21–26. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>.

37. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Агапов А.М., Горский А.И., Кайдалов О.В., Максютов М.А. и др. Возможный дозовый порог при формировании группы потенциального риска среди персонала атомной отрасли // Радиация и риск. 2005. № Спецвыпуск 1. С. 4–16.
38. Гуськова А.К. Соотношение клинических эффектов с пространственно-временным распределением дозы у персонала атомной отрасли // Медицина экстремальных ситуаций. 2011. № 3. С. 5–11.

39. Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Зиятдинов М.Н. Риск развития радиационной катаркты у работников атомной промышленности – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и риск. 2019. Т.28, № 1. С. 37–46. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-1-37-46>.

REFERENCES

1. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Brief Review of World Researches of Radiation and Non-Radiation Effects in Nuclear Industry Workers. *Mediko-Biologicheskiye Problemy Zhiznedeyatelnosti* = Medical and Biological Problems of Life Activity. 2020;1:17–31 (In Russ.).
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the Risk of Mortality from Solid Cancers after Radiation Incidents and Occupational Exposures. *Meditina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61:9:580–587. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-580-587> (In Russ.).
3. Koterov A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Average Accumulated Radiation Doses for World Nuclear Workers: Low Doses, Low Effects. Comparison with Doses for Medical Radiologists. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62:3:227–239. <https://doi.org/10.31857/S0869803122030043> (In Russ.).
4. Bekman I.N. *Yadernaya Industriya* = Nuclear Industry. Lecture Course. Moscow Publ., 2005. 867 p. (In Russ.).
5. Novikov G.A. Reflections on the Development of the Concept and Structure of the Draft Law Regulating Relations in the Field of Activities of the Nuclear Weapons Complex for the Use of Nuclear Energy for Defense Purposes. URL: <http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&id=4683> (Date of Access: 30.12.2022) (In Russ.).
6. Wing S. Basics of Radiation Epidemiology // Radiation Health. Effects. Ed. Burdman G.M., Kaplan L. Seattle, Hanford Health Information Network, 1994. URL: <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (Date of Access: 30.12.2022).
7. Boice J.D.Jr. Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Schottenfeld D., Fraumeni J.F. New York, Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
8. Boice J.D.Jr. Lauriston S. Taylor Lecture: Radiation Epidemiology – the Golden Age and Future Challenges. *Health Phys.* 2011;100:1:59–76. doi: 10.1097/HP.0b013e3181f9797d.
9. Boice J.D., Held K.D., Shore R.E. Radiation Epidemiology and Health Effects Following Low-Level Radiation Exposure. *J.Radiol.Prot.* 2019;39:4:S14–27. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ab2f3d>.
10. Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M. Radiation Epidemiology // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Thun M.J., et al. New York, Oxford University Press, 2018. P. 2003–2037.
11. Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M. Ionizing Radiation Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Ed. Thun M.J., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman C., Schottenfeld D. New York, Oxford University Press, 2018. P. 227–248.
12. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health. Ed. WONUC. Elsevier Science B.V. 2000. 560 p.
13. URL: <https://www.industrialunion.org/who-we-are> (Date of Access: 30.12.2022).
14. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP. Ed. Clement C.H. Amsterdam – New York, Elsevier, 2012. 325 p.
15. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2.* National Academies Press, 2006. 422 p.
16. NCRP. Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD, 2018. 2 p.
17. IAEA 2018. Industrial Safety Guidelines for Nuclear Facilities. Nuclear Energy Series. No. NP-T-3.3. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2018. 261 p.
18. UNSCEAR 1962. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Medical, Occupational and Other Exposures. United Nations. New York, 1962. P. 375–413.
19. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. Level. Annex C. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York. 1972. P. 173–186.
20. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Doses from Occupational Exposure. United Nations. New York, 1977. P. 223–300.
21. UNSCEAR 1982. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Occupational Exposure. United Nations. New York, 1982. P. 371–423.
22. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Occupational radiation exposure. United Nations. New York, 1993. P. 375–549.
23. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. Annex D. Occupational radiation exposure. United Nations. New York. 2000. P. 497–654.
24. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. Annex B. Exposures of the Public and Workers from Various Sources of Radiation. United Nations. New York, 2010. P. 221–463.
25. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Exposures of Workers to Ionizing Radiation. Draft A/AC.82/R.725. 17 April 2017. Technical Report. United Nations, 2017. 26 p.
26. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Evaluation of Occupational Exposures to Ionizing Radiation. Draft A/AC.82/R.735. 29 April 2019. Technical Report. United Nations, 2019. 154 p.
27. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M., Jiang H., Semenciw R., Band P.R. First Analysis of Mortality and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1998;148:6:564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>.
28. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., Hakama M., Hill C., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risk. *Radiat. Res.* 2007;167:4:396–416. <https://doi.org/10.1667/RR0553.1>.
29. Roman E., Doyle P., Maconochie N., Davies G., Smith P.G., Beral V. Cancer in Children of Nuclear Industry Employees: Report on Children Aged Under 25 Years from Nuclear Industry Family Study. *Brit. Med. J.* 1999;318:7196:1443–1450. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7196.1443>.
30. IARC 1994. IARC Study Group on Cancer Risks among Nuclear Industry Workers. Direct Estimates of Cancer Mortality Due to Low Doses of Ionising Radiation: an International Study. IARC Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers. *Lancet.* 1994;344:8929:1039–1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91706-X).
31. Breuer F., Strambi E. Evaluation and Rational Recording of Irradiation Doses of Nuclear Workers. *Minerva Fisiconcl.* 1966;10;2:165–170 (In Italian.).

32. URL: https://www.iaea.org/sites/default/files/vol40_no2_russian_ru.pdf (Date of Access: 30.12.2022).
33. *Yadernaya Industriya Rossii* = Nuclear Industry of Russia. Collection of Articles. Ed. Petrosyants A.M., Shchegelskiy A.V., Kruglov A.K., et al. Moscow, Energoatomizdat Publ., 2000. 1040 p. (In Russ.).
34. URL: <https://www.atomic-energy.ru/RPRAEP> (Date of Access: 30.12.2022) (In Russ.).
35. Azizova T.V., Bragin Ye.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63:4:15–21. <https://doi.org/10.12737/article-5b83b0430902e8.35861647> (In Russ.).
36. Takhauov R.M., Isubakova D.S., Bronikovskaya Ye.V., Tsympal O.S., Khalyuzova M.V., Takhauova L.R., et al. The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65:2:21–26. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26>. (In Russ.).
37. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Agapov A.M., Kaidalov O.V., Mak-sioutov M.A. et al. Possible Dose Threshold when Forming a Potential Risk Group among Nuclear Industry Personnel. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2005;Special issue1:4–16 (In Russ.).
38. Gouskova A.K. Relation of Clinical Effects and Spatio-Temporal Dose Distribution of Personal of Atomic Industry. *Meditinskaya Ekstremalnykh Situatsiy* = Extreme Medicine. 2011;3:5–11 (In Russ.).
39. Tukov A.R., Shafranskiy I.L., Prokhorova O.N., Ziyatdinov M.N. The Incidence of Cataracts and the Radiation Risk of their Occurrence in Liquidators of the Chernobyl Accident, Workers in the Nuclear Industry. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2019;28;1:37–46. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-1-37-46> (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.

РОСАТОМ СОЗДАЛ ПРЕДПРИЯТИЕ ДЛЯ ПРОДАЖИ И СЕРВИСА МЕДОБОРУДОВАНИЯ



АО «Русатом Хэлскеа» (дивизион, аккумулирующий экспертизу Госкорпорации «Росатом» в области здравоохранения) и ООО «Медтех Альянс Инжиниринг», являющееся поставщиком широкого спектра российского и зарубежного медицинского оборудования, создали совместное предприятие – ООО «Альянс Технологии Здоровья». Каждая из сторон владеет долей в размере 50%.

Компания «Альянс Технологии Здоровья» будет осуществлять продажу медицинского оборудования, в том числе, производимого Госкорпорацией «Росатом», в России и за рубежом. Кроме того, совместное предприятие займется сервисом медицинского оборудования как отечественных, так и зарубежных производителей. В это направление будут входить услуги монтажа, производства, сборки, ремонта и инсталляции, а также замены расходных частей медицинского оборудования и замены источников ионизирующего излучения в гамма-терапевтических аппаратах российского и иностранного производства. Также новое предприятие займется проектированием и комплексным оснащением медицинских объектов АО «Русатом Хэлскеа» и других заказчиков, а на основе исследований рынка и обратной связи от потребителей будет формировать требования к разработке новых высокотехнологичных продуктов в области медицинского аппаратостроения.

Сейчас «Росатом» предлагает рынку 16 видов востребованной медицинской техники собственной разработки и производства для лечения социально значимых заболеваний.

Так, в 2022 году была запущена серийная сборка комплекса дистанционной лучевой терапии «Оникс», а гамма-терапевтический комплекс «Брахиум» уже работает в ряде российских лечебных учреждений. В самой ближайшей перспективе «Росатом» начнет серийную сборку наиболее востребованной линейки локализованных магнитно-резонансных томографов.

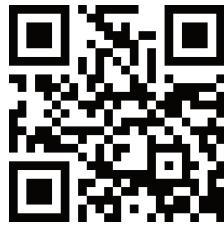
Уже в 2026 году Госкорпорация планирует начать серийное производство полностью отечественных магнитно-резонансных томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Томограф «Росатома» станет первым аппаратом, соответствующим требованиям о происхождении товара на территории Российской Федерации. Кроме того в работе проекты по созданию линейного ускорителя, создающего фотонное излучение с помощью ускорителя электронов с энергией 18 МэВ и самозащищенного циклотрона.

«Росатом сегодня подходит к вопросу реализации своих задач в области здравоохранения максимально комплексно, с четким пониманием глобальной государственной задачи по обеспечению полного суверенитета нашей страны в области здравоохранения. Мы используем имеющиеся наработки и расширяем наши компетенции для создания полностью импортонезависимой системы оказания медицинской помощи гражданам России при диагностике и лечении социально значимых заболеваний. Создание совместного предприятия с группой «Медтех Альянс», которая обладает серьезными компетенциями в части сервиса и поставки медицинского оборудования, позволит нам существенно усилить инфраструктурную составляющую и обеспечить бесперебойную работу медоборудования в лечебных учреждениях нашей страны и за ее пределами» – отметил Игорь Обрубов, генеральный директор АО «Русатом Хэлскеа».

«Росатом» активно развивает собственную пациентоориентированную экосистему в здравоохранении. Госкорпорация входит в пятерку крупнейших мировых поставщиков сырьевой изотопной продукции, применяемой в диагностике и лечении онкологических заболеваний. В начале 2023 года в Обнинске, на родине первой в мире АЭС, стартовало строительство нового завода «Росатома» по производству изотопной продукции медицинского назначения. Объект будет реализован в соответствии с международными стандартами GMP (надлежащая производственная практика). С открытием завода Госкорпорация «Росатом» обеспечит технологический суверенитет России в области производства радиофармпрепараторов. Производство на базе АО «НИФХИ им. Л. Я. Карпова» Госкорпорации «Росатом» станет ведущим производственным предприятием в Европе, выпускающим радиофармпрепараты по расширенной номенклатуре. Кроме того, дивизион «Русатом Хэлскеа» является производителем медицинского оборудования для лучевой и брахитерапии, реализует проекты строительства центров ядерной медицины в нескольких регионах России и строит сеть многофункциональных центров обработки и стерилизации медицинских изделий и продуктов питания.

Пресс-служба АО "Русатом Хэлскеа"

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОРЫВ В РАДИОЛОГИИ

Первый в России аппарат ПЭТ/МРТ введен в строй
в Федеральном центре мозга и нейротехнологий ФМБА России



ПЭТ/МРТ представляет собой серьезный технологический прорыв в радиологии за счет объединения в одном аппарате позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Способность высокопольного МРТ создавать изображения со сверхвысоким разрешением в сочетании с возможностями ПЭТ отображать метаболизм тканей и молекулярные процессы позволяют получать уникальные изображения органов, их функции и метаболизм на одном изображении.

Метод ПЭТ/МРТ одновременного получения изображений значительно снижает лучевую нагрузку, так как в нём не используется рентгеновская трубка, как при КТ и ПЭТ/КТ исследованиях, и при этом обеспечивается высокое качество изображений, на порядок превосходящее данные КТ. При самом исследовании ПЭТ/МРТ информация собирается одномоментно, без изменения положения пациента. Специалисты могут оценить функцию ткани и сопоставить с почти идеальным анатомическим изображением МРТ в конкретный момент времени.

Несомненным преимуществом метода ПЭТ/МРТ является возможность диагностики мягкотканых образований, слабо контрастных при КТ. Применение гибридного метода позволяет оценить степень инвазии соседних тканей, точно локализовать изменения, выявить мягкотканые метастазы (в лимфоузлы, брюшину, печень).

«Особую роль играет исследование ПЭТ/МРТ при эпилепсии, в том числе у детей, у пациентов с невыявленным очагом активности (МР-негативные

случаи), при фармакорезистентной эпилепсии – той, которую не получается вылечить стандартными лекарствами. Даже при самых сложных и неоднозначных случаях проведение гибридного исследования позволяет выявить (локализовать) эпилептогенную зону или указать, в каком полушарии головного мозга расположен наиболее активный очаг при множественной (мультифокальной) эпилепсии», – отмечает заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, д.м.н., профессор Михаил Долгушин.

Возможности гибридного метода ПЭТ/МРТ позволяют увидеть и количественно оценить любой процесс в тканях, главное подобрать и синтезировать молекулу с наиболее сходными характеристиками, пометить ее радионуклидом и провести сканирование.

Важный фактор применения ПЭТ/МРТ – это почти полное отсутствие облучения во время сканирования, что очень важно при часто повторяемых процедурах сканирования. Например, при лимфомах порой необходимо проводить до 4-5 исследований в год, что еще более актуально для пациентов детского возраста. Тут метод ПЭТ/МРТ действительно незаменим и снимает ограничения. Широкие возможности метода в диагностике лимфом в комбинации с МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений всего тела еще больше раскрывают ценность диагностики, что особенно крайне актуально в педиатрии.