

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
ИМ. МИРЗО УЛУГБЕКА**

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

**КАФЕДРА ЯДЕРНОЙ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
КВАЛИФИКАЦИОННАЯ ВЫПУСКНАЯ РАБОТА**

Рузиев Элбек Тулкинович

На тему: Применение гамма-облучения в онкологии

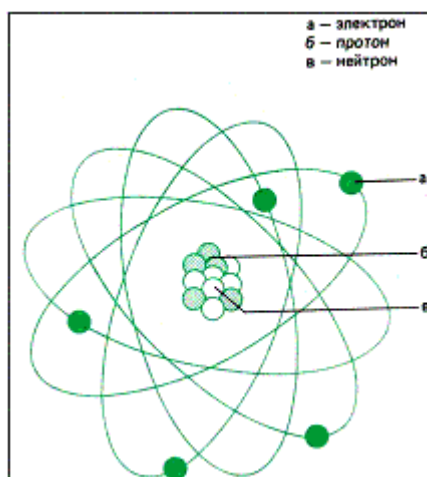
Работа рассмотрена и допускается
к защите зав. кафедрой «Ядерной
теоретической физики»
проф. Абдумаликов А.А.

Научный руководители
к.м.н.Ирматова З.А.и

доц.Караходжаев А.

Рецензент
доц.Рахматов А.С.

Ташкент -2011



СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. Физические основы воздействия радиоактивного излучения на ткань	
1.1. Строение клетки.....	10
1.2. Физические основы воздействия радиоактивного излучения на ткань.....	11
1.3. Биологические основы воздействия быстрых электронов на ткань.....	13
Глава 2. Радиобиологические основы лучевой терапии.	
2.1. Понятие о лучевой терапии.....	25
2.2. Применение радиоактивных изотопов в медицине.....	33
2.3. Физические основы лучевой терапии.	41
2.4. Радиационная онкология.....	50
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	61
ЛИТЕРАТУРА.....	62

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) занимает одно из ведущих мест в лечении онкологических больных и применяется не менее чем у 80 % пациентов.

Для ЛТ применяют так называемые ионизирующие излучения – фотонные (гамма-излучение, рентгеновское) и корпускулярные (электроны, позитроны, нейтроны), отличающиеся по выраженности биологического действия и распределению энергии в облучаемой ткани.

В качестве источников излучения используют радионуклиды и аппараты, создающие соответствующие пучки излучений: рентгеновские, ускорители электронов и протонов, генераторы нейтронов.

В зависимости от способа облучения различают дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), контактную и внутритканевую, отличающиеся по характеру дозового распределения в облучаемой ткани.

Дистанционным является облучение, при котором источники излучения находятся на определенном расстоянии от тела пациента. Для ДЛТ применяют рентгеновские аппараты, гамма-терапевтические аппараты с источниками ^{60}Co и линейные ускорители электронов с выводом пучков тормозного и электронного излучения. Преимуществом ускорителей является возможность выбора вида излучения и регулирование его энергии. Современная конструкция аппаратов позволяет проводить облучение не только в статическом, но и в ротационном режиме.

Контактное и внутритканевое облучение закрытыми радиоактивными источниками принято объединять под термином “брахитерапия”. При контактном облучении радиоактивные источники вводят в естественные полости тела (внутриполостное и аппликационное облучение). Такой способ применяют при лечении опухолей тела и шейки матки, влагалища, пищевода, прямой кишки и др. Ручное введение источников в настоящее время применяют крайне редко благодаря созданию специальных аппаратов для программируемого введения источников, которые поступают в эндостаты, помещенные в соответствующую полость. При внутритканевом (интерстициальном) облучении источники поступают в специальные катетеры, заранее размещенные непосредственно в опухолевой ткани. Метод лечения, когда брахитерапия последовательно чередуется с ДЛТ, называют сочетанной ЛТ.

Разновидностью внутритканевой терапии можно считать “внутреннее” облучение, при котором в организм вводят открытые (жидкие) радиоактивные препараты – внутривенно или перорально, поступающие затем в соответствующие органы или ткани-мишени биологическим путем. Возможно внутриполостное или внутритканевое введение некоторых РФП. Для проведения ЛТ требуется тщательная топометрическая подготовка больного, компьютерное планирование и дозиметрический контроль лечения. Во всех этапах ЛТ непосредственное участие принимают медицинские физики, специалисты по клинической дозиметрии.

Дозиметрическое планирование облучения проводят с целью выбора вида излучения, метода и условий облучения для создания оптимального распределения поглощенной дозы. Необходимым условием планирования является создание корректной топометрической карты. Для этого используют данные различных рентгенологических (наиболее оптимальным является проведение КТ), реже – радиоизотопных, ультразвуковых исследований, МРТ.

В настоящее время используют специальные рентгеновские аппараты-симуляторы, имитирующие пучок излучения и режим облучения, что позволяет оценить корректность спланированного сеанса лечения, определить центр опухоли и границы ее полей.

Одним из главных условий, определяющих эффективность ЛТ, является максимальное повреждение опухолевой ткани при максимальном сохранении нормальных органов и тканей. От этого зависит как результат лечения, так и развитие в дальнейшем лучевых осложнений, возникающих при превышении толерантных доз для нормальных тканей. Толерантная доза зависит как от особенностей самой ткани, так и от режима облучения и объема облучаемой ткани. Уровни толерантности при различных режимах облучения в определенной степени отражаются фактором ВДФ (время – доза – фракционирование). Эта модель была предложена для расчета биологического воздействия на соединительную ткань и не пригодна для прогнозирования толерантности ряда других органов и тканей (печень,

почки, кишечник и др.). Для этих органов предложена линейно-квадратичная модель, учитывающая особенности повреждения, репарации и репопуляции клеток.

В основе существующих и разрабатываемых методов ЛТ лежат принципы клинической радиобиологии, основным понятием при этом является “радиочувствительность опухоли”. Известно, что радиочувствительность обратно пропорциональна степени дифференцировки клеток. Различают два вида радиационной гибели клеток: интерфазную, не связанную с процессом деления, наступающую уже в первые часы после облучения, и репродуктивную, наступающую в момент деления клеток в связи с нарушением структуры ДНК и утратой части генетической информации.

Наиболее радиочувствительными являются, как правило, опухоли лимфоидного происхождения, нейробластомы, медуллобластомы и мелкоклеточный рак легкого; наиболее радиорезистентными – остеогенные саркомы, меланомы, нефробластомы. Радиочувствительность клеток новообразования одного и того же типа варьирует в значительных пределах, чем обусловлена вариабельность радиочувствительности опухолей, наблюдаемая в клинике. Это связано как с влиянием микроокружения, так и с особенностями гемодинамики. Кроме того, эффект лучевой терапии зависит от скорости репарации сублетальных повреждений опухолевых и нормальных тканей, играет также роль и скорость репопуляции клеточного пула. Эти показатели весьма различны для различных нормальных и

опухолевых тканей. От этих факторов зависит решение вопроса о режиме облучения – фракционировании, длительности курса, целесообразности применения нестандартного фракционирования (динамическое фракционирование, гиперфракционирование, мультифракционирование). Для повышения эффекта ЛТ применяют различные методы, направленные в основном на увеличение радиотерапевтического интервала. Наряду с использованием различных режимов фракционирования, довольно широко используют различные радиомодифицирующие агенты – радиопротекторы и радиосенсибилизаторы (кислород, производные нитромидазола, антиметаболиты, гипертермию).

В онкологической практике ЛТ используют как самостоятельный метод или как компонент комбинированного и комплексного лечения в комбинации с хирургическим и медикаментозным лечением. При этом может использоваться как дистанционная, так и брахитерапия, что приводит к повышению местного излечения опухолей.

Предоперационную ЛТ назначают с целью повышения абластичности операции, разрушения радиочувствительных клеточных популяций, для предотвращения имплантационного метастазирования. Предоперационное облучение приводит к уменьшению размеров опухоли, а иногда и к отграничению ее от окружающих нормальных тканей, что повышает резектабельность и приводит к уменьшению количества локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Важен правильный выбор дозы и

режима облучения для достаточного тумороцидного эффекта и предотвращения увеличения частоты и тяжести послеоперационных осложнений в связи с повреждением нормальных тканей. Чаще всего облучают по 2 Гр до 40 – 45 Гр за 4 – 4,5 нед или по 4 – 5 Гр до 20 – 25 Гр за 4 – 5 дней. При этом в первом случае оперативное вмешательство выполняют через 2 – 3 нед после окончания облучения, во втором – через 1 – 2 дня (последняя методика рекомендуется только для заведомо операбельных случаев).

Послеоперационную ЛТ проводят с целью девитализации возможных рассеянных клеток в операционном поле или остатков опухоли после нерадикальных операций, а также облучения зон регионарного метастазирования, включая те, которые не попали в область оперативного вмешательства. Послеоперационное облучение имеет свои преимущества и недостатки. К первым относятся возможности маркировки ложа опухоли, наличие результатов морфологического исследования, что облегчает решение вопроса о методике облучения. Недостатки заключаются в облучении поврежденных тканей с воспалительными изменениями, нарушением крово- и лимфообращения, сниженной радиочувствительностью опухолевой ткани при повышении радиочувствительности нормальных тканей из-за процессов регенерации в них.

Дозы облучения послеоперационной ЛТ зависят от его цели: если проводится профилактическое облучение, направленное на элиминацию возможных

субклинических очагов, дозы могут не превышать 45 – 50 Гр; если с лечебной целью на неудаленную опухоль – очаговую дозу увеличивают до 65 – 70 Гр. Если ЛТ использовалась и в предоперационный период – очаговая доза суммируется.

Противопоказания к ЛТ могут быть общими (ослабленное и тяжелое состояние больных, наличие выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, значительной интоксикации) и местными (распад опухоли, угроза кровотечения, воспалительные и инфекционные процессы).

Принято различать лучевые реакции и лучевые повреждения (осложнения).

Лучевые реакции – зритема, эпителиит, дерматит, эзофагит, колит, цистит, стоматит и др. – отличаются тем, что проходят в течение 2 – 4 нед самостоятельно, без применения длительного специального лечения.

Лучевые осложнения могут быть ранними и поздними. Ранние развиваются в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после ее окончания (100 дней – максимальное время восстановления сублетально поврежденных клеток).

Поздние лучевые повреждения развиваются после указанного срока, часто через многие годы. Практически нет такого органа или ткани, которые бы не повреждались облучением при превышении их толерантности.

Глава 1. Физические основы воздействия радиоактивного излучения на ткань.

1.1. Строение клетки.

Для более полного уяснения данного пути поражения следует рассмотреть строение клетки. Она состоит из оболочки, ядра и ряда клеточных органелл. Ядро отделено от цитоплазмы мембраной. Оно содержит ядрышко и хроматин. Последний представляет собой определенный набор нитевидных частиц – хромосом. Вещество хромосом состоит из нуклеиновых кислот, которые являются хранителями наследственной информации и специальных белков. Индивидуальная особенность каждого типа белка зависит от того, сколько аминокислот и какие именно составляют его цепь. При воздействии больших доз излучения клетка выглядит под микроскопом почти так же, как и при воздействии высокой температуры нарушается: целостность ее оболочки и составных частей цитоплазмы, ядро уплотняется, разрывается, но может и разжижаться. Клетки погибают. При небольших дозах излучения наиболее опасным является повреждение ядерных ДНК, у которых закодирована структура белков. Повреждение ДНК дает толчок для повреждения генетического кода. Косвенное воздействие ионизирующих излучений проявляется в химических реакциях, происходящих в результате разложения или диссоциации воды. Поскольку организм человека состоит на 85-90 % из воды, этот путь

поражения является важным в формировании последствий радиационных поражений.

1.2. Физические основы воздействия радиоактивного излучения на ткань

Существующие представления не позволяют понять и объяснить, что происходит с человеческим организмом при воздействии радиоактивного излучения. В частности, не удастся объяснить возникновение тех или иных болезней и пояснить, почему именно этих болезней. Естественно, не удастся прогнозировать состояние пострадавших в зависимости от истории, мощности и суммарной дозы облучения, а соответственно, и успешно лечить этих больных. Основной причиной такого положения является отсутствие общей теории радиационного поражения организма человека. Прежде всего, необходимо сформулировать основные задачи, которые предстоит решить, и выбрать параметр, обеспечивающий надежную однозначную характеристику поражения организма радиоактивным излучением. В качестве такового предлагается рассматривать концентрацию погибших клеток в биологической ткани.

Прежде всего, необходимо выяснить механизм воздействия радиоактивного излучения на биологические объекты. Из всех видов только бета-частицы (быстрые электроны) воздействуют непосредственно. Все остальные сначала

отдают свою энергию атомным электронам и лишь после этого посредством рождаемых ими быстрых электронов воздействуют на ткань.

Альфа-частицы и быстрые протоны производят ионизацию атомов на пути своего движения в веществе, постепенно теряя всю свою энергию, и передавая ее выбиваемым атомным электронам. Именно эти электроны и воздействуют в основном на биомолекулы, встречающиеся на их пути. Пробег тяжелых частиц в веществе составляет десятки или сотни микрометров, а быстрых электронов - миллиметры.

Нейтроны не взаимодействуют с атомами, а лишь с их ядрами, передавая свою энергию полностью или частично нуклонам ядра, которое при этом переходит в возбужденное состояние. В тех случаях, когда разрядка возбуждения ядра происходит путем испускания бета-частиц, возможно последующее непосредственное воздействие этих частиц на биоткань.

В случаях, когда возбуждение ядра снимается путем испускания гамма-квантов, возможны два основных процесса, представляющие практический интерес, комптоновское рассеяние или фотоэффект на внутренних электронных оболочках атомов. Во всех случаях конечным продуктом ядерных превращений вновь оказываются быстрые электроны.

Таким образом, основное воздействие на живую клетку оказывают только быстрые электроны при всех видах радиоактивного облучения. Именно этот вид воздействия и представляет конкретный интерес.

1.3. Биологические основы воздействия быстрых электронов на ткань

Во время пролета электрона внутри клетки возможны процессы: рассеяние на электроне атома неупругое (с передачей ему части энергии) и упругое, в котором налетающий электрон не теряет свою энергию, а лишь изменяет направление полета. Основной интерес представляет именно передача атомному электрону части энергии налетающего электрона. При этом возможны разрывы молекулярных связей, и повреждения биомолекул, в том числе, и ДНК.

Усреднение энергии разрыва молекул 49-ти органических соединений, составляющей от 2 до 5 эВ, позволило выбрать применительно к биомолекулам, в том числе, к ДНК, значение, равное 4 эВ. Это заведомо больше средней величины. Разница, как предполагается, расходуется на расхождение концов ДНК в месте разрыва, что препятствует их сращиванию. Принятое значение является минимально возможным. В действительности оно может отличаться в большую сторону.

Разрыв связей молекулы ДНК включает механизм репараций в клетке. Расчеты показывают, что при дозе в 1 Гр в каждой клетке человека повреждается 5000 оснований молекул ДНК, возникает 1000 одиночных и 10-100 двойных разрывов. Именно двойные разрывы, как правило, приводят к гибели клетки. Второй вариант – повреждение, кроме ДНК в ядре, других

молекул в клетке, кроме ДНК в ядре - также способен при определенных условиях приводить к ее гибели за счет агрессивных образований, рождающихся при биохимических превращениях поврежденных молекул. Этот механизм носит цепной характер и способен самоподдерживаться даже при отсутствии облучения. Среди погибших клеток с большой вероятностью находятся клетки кровеносных и лимфатических капилляров, пронизывающих все ткани организма. Изложенная точка зрения позволила создать математическую модель воздействия радиоактивного излучения на организм. Прежде всего, рассмотрение процесса облучения основано на следующих предположениях: (1) вся энергия радиоактивного излучения в ткани поглощается в виде энергии быстрых электронов (и только!); (2) все столкновения электронов с биомолекулами имеют независимый статистический характер; (3) разрыв биомолекул происходит в любом звене любой молекулы, оказавшейся на пути быстрого электрона; (4) часть столкновений происходит с молекулами уже погибших клеток и тем большая, чем больше таких погибших клеток; (5) затраты энергии электрона на разрыв биомолекул принимаются несколько большими, чем требуется на собственно разрыв. Предполагается, что избыток тратится на расхождение концов разрыва, что препятствует их воссоединению.

Облучение с постоянной мощностью Р.

Основной вид значимого повреждения организма радиоактивным излучением - это гибель клеток различных тканей, что ведет к появлению в локальных объемах, занятых погибшей клеткой, больших количеств нативных продуктов и продуктов тканевого распада (ПТР). Поэтому целесообразно степень повреждения организма выражать через концентрацию погибших клеток, в дальнейшем обозначенную $U(t)$.

Прежде всего, гибель клеток непосредственно при облучении зависит лишь от интенсивности потока быстрых электронов, пронизывающих клетку, и от вероятности осуществления акта повреждения, ведущего к гибели клетки. Интенсивность потока быстрых электронов определяется мощностью дозы облучения P и характером излучения. Дифференциальное уравнение имеет вид [1]:

$$dU(t)/dt = P \cdot s. \quad (1.1)$$

Решение его выражает зависимость изменения концентрации ПТР в ткани от мощности дозы облучения и вероятности гибели клетки.

$$U(t) = s \cdot P \cdot t + U_0, \quad (1.2)$$

где U_0 - начальная концентрация ПТР в ткани перед облучением в момент времени $t=0$.

Как видно из полученного выражения зависимость роста концентрации ПТР при облучении с постоянной мощностью чисто линейная. Это важный факт, хорошо подтверждаемый практикой.

Полученное уравнение (1.2) можно переписать, заменив произведение мощности дозы P на время облучения t поглощенной дозой Q .

$$U(Q) = s \cdot Q + U_0. \quad (1.3)$$

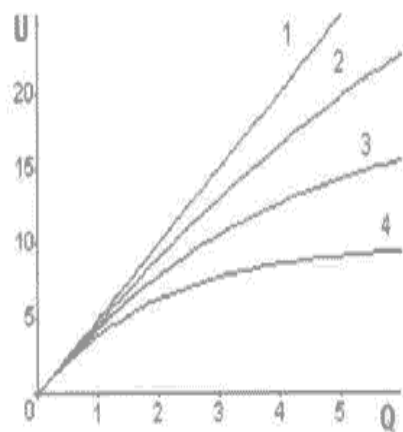
Зависимость от поглощенной дозы Q

Повреждения с ростом поглощенной дозы при незначительном облучении возрастают тоже линейно с коэффициентом s . А в общем случае при любых значениях дозы дифференциальное уравнение процесса имеет вид:

$$dU(Q)/dQ = s - j \cdot U(Q). \quad (1.4)$$

Уменьшение “полезного” эффекта на величину $-j \cdot U(Q)$ отражает учет возможности столкновения быстрых электронов с биомолекулами уже погибших клеток. Если бы такого эффекта не было, то в правой части уравнения оставалось бы только s . Решение дифференциального уравнения (1.4) отличается от ранее полученного.

$$U(Q) = (s/j) \cdot (1 - \exp(-j \cdot Q)) + U_0. \quad (1.5)$$



Явный вид производной от $U(Q)$ по Q будет:

$$dU(Q)/dQ = s \cdot \exp(-j \cdot Q). \quad (1.6)$$

Хорошо видно, что при массивном облучении наклон кривой зависит от Q . Он изменяется от величины s (при $Q=0$) до 0 (при Q близком к

Рис.1. Изменение характера зависимости «доза-эффект» от коэффициента кривизны j . По осям отложены величины в относительных единицах.

Период полураспада является одним из главных параметров, определяющих практическую ценность радионуклида для гамма-терапии. Преимущественное значение имеют радионуклиды, период полураспада которых не слишком мал. Поэтому радионуклиды с малым периодом полураспада получают в ядерных реакторах с большой начальной активностью, которая с течением времени быстро уменьшается.

бесконечности), а постоянный коэффициент j характеризует скорость изменения этого наклона, или, что то же самое, скорость изменения кривизны зависимости «доза-эффект». Это есть биологическая константа, которую можно попытаться в дальнейшем определить из экспериментальных результатов. Вполне вероятно, что существует зависимость кривизны и от вида излучения, но этот факт требует отдельного рассмотрения, что не входит в рамки настоящей работы.

Приведенный ниже график дает качественное представление о характере изменения $U(Q)$ при разных значениях j (рис.1).

На рисунке 1 линия 1 отражает линейную зависимость, когда $j=0$. Линии 2,3,4 представляют кривые с j , равным соответственно 0.005, 0.01, 0.02. Хорошо видно, что при больших величинах поглощенных доз кривые имеют четко выраженный надлинейный характер.

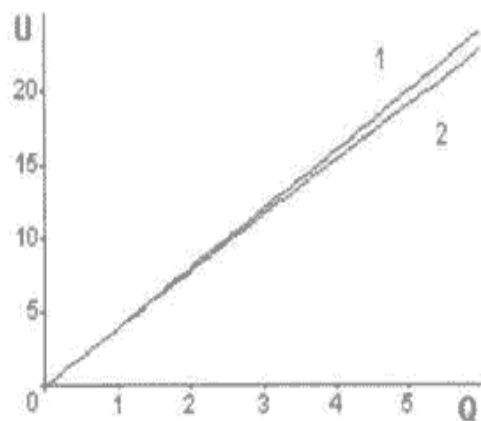
Данный результат подводит черту под многолетним спором специалистов о надлинейном или подлинейном характере зависимости “доза-эффект” при воздействии радиоактивного излучения на организм. Более того, теперь становится ясна одна из причин такого искривления. Полученный результат распространяется на все виды “эффектов”, обусловленных рассматриваемым лучевым воздействием.

Малые дозы.

Отдельный интерес представляет вопрос о понятии “малые дозы”. Проведенный анализ общей зависимости поражения $U(Q)$ от полученной дозы облучения позволяет решить и эту задачу.

Разложение в ряд функции $\exp(-j*Q)$ и ограничение первыми двумя членами, будет иметь вид [2]

$$\exp(-j*Q)=1-j*Q, \quad (1.7)$$



что справедливо при малых значениях показателя экспоненты. Тогда

$$U(Q) = (s/j) * (1 - \exp(-j * Q)) = (s/j) * (1 - 1 + j * Q) = s * Q. \quad (1.8)$$

Рис.2. Определение понятия «малые дозы».

1 - прямая линия с наклоном s

2 - кривая, соответствующая общему виду зависимости при $j=0,001$.

Это уравнение прямой с наклоном s , т.е. начальный участок кривой представляется в виде прямой. Это важное замечание снимает все вопросы о характере зависимости "доза-эффект"; в области малых доз - он примерно линейный. Кстати, теперь можно определить и само понятие "малые дозы", как интервал значений от 0 до Q , в котором еще допустимо считать характер изменений "доза-эффект" линейным. Кривые на рис. 2 иллюстрируют данное положение.

На графике представлены прямая с наклоном $s=1$ и кривая, соответствующая общему решению (см. формулу 5-2) при $j=0,001$. В данном случае отклонение от прямой при максимальном значении $Q=100$ составляет около 5 процентов. Реально можно принять, что поглощенная доза может считаться "малой", если эффект $U(Q) = (s/j) * (1 - \exp(-j * Q))$ от ее воздействия отличается не более чем на 5% от описываемого линейной зависимостью $U(Q) = s * Q$ при

том же значении поглощенной дозы. Это будет пятипроцентный интервал $U(Q)$, в котором дозы Q считаются "малыми".

Сразу необходимо подчеркнуть, что понятие "малые" ни в коем случае не обозначает безвредные или менее вредные! Напротив, это особый диапазон, который нуждается в подробном дополнительном анализе и описании.

Характер развития поражения после окончания облучения

До сих пор общие случаи воздействия ядерного излучения на человека рассматривались без учета реакции организма. В первую очередь, это касается других процессов, происходящих в живых клетках, подвергшихся облучению, кроме разрушения ДНК ядра.

Химические превращения поврежденных молекул в клетке среди множества различных соединений, в том числе, рожают токсины, способные воздействовать на биомолекулы с образованием опять-таки токсинов. Этот процесс является цепной реакцией, имеющей три варианта продолжения: (1) - снижение концентрации токсинов, (2) - сохранение ее на неизменном уровне или (3) - рост. Только первый вариант является благополучным и ведет к выздоровлению клетки. Второй обеспечивает консервацию поражения и, как следствие, способствует минимум развитию функциональной недостаточности клетки. Третий, в конечном итоге, приводит к гибели клетки и поражению соседних клеток.

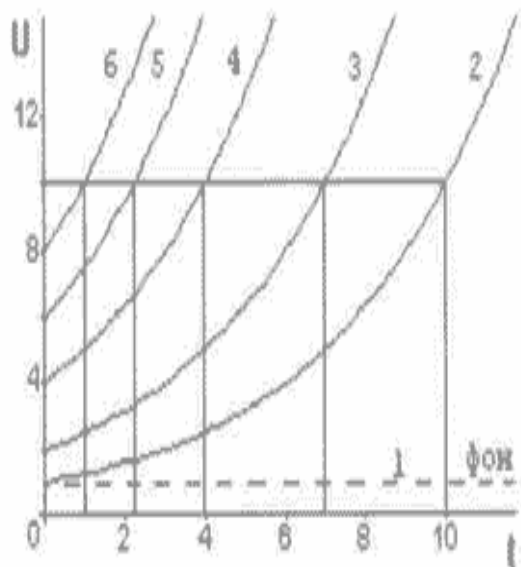


Рис. 3. Накопление ПТР в тканях: по оси абсцисс отложено время после облучения (годы); по оси ординат - концентрация ПТР (относительные единицы); 1 - фоновое равновесное облучение; 2 - дополнительное облучение, равное фоновому; 3-6 - дополнительное облучение кратное фоновому.

Развитие процесса целиком зависит от начальной концентрации образовавшихся при облучении токсинов и определяется вероятностью гибели клетки (или скоростью роста числа ПТР).

Концентрация токсинов полностью определяется концентрацией ПТР. Дифференциальное уравнение изменения концентрации ПТР за счет цепных биохимических процессов имеет вид:

$$dU(t)/dt = g \cdot U(t). \quad (1.9)$$

Его решение является чистой растущей экспоненциальной функцией.

$$U(t) = U_0 \cdot \exp(g \cdot t). \quad (1.10)$$

Описываемый процесс и приведенное решение со всей очевидностью характеризуют развитие разрушительного действия последствий облучения даже после его прекращения. Этим можно объяснить продолжающееся ухудшение состояния здоровья пострадавших, однажды испытавших на себе

воздействие дополнительной сверх привычного фона дозы радиоактивного излучения. Иными словами, биологический эффект от полученной дозы со временем увеличивается, что соответствует как бы увеличению дозы. Несколько неожиданный и не совсем соответствующий современным представлениям, но очень важный вывод.

Три рассмотренных варианта механизма лучевого поражения под действием радиоактивного излучения представляют три главных составных части общего процесса лучевого поражения. В реальной жизни они действуют одновременно, и учитываться должны только совместно.

Здесь приведена в сокращенном изложении малая часть теории, позволяющая составить некоторое общее представление о математической модели рассматриваемых процессов. К сожалению, полностью не вошло облучение крови. Мало внимания уделено анализу поведения концентрации ААТ как в крови, так и в ткани. Не упоминается и совершенно самостоятельный раздел, касающийся специфики развития собственно болезни, ее основных характеристик: определение и расчет латентного периода, поведение организма, определение и расчет понятия кризиса болезни, анализ прогнозирования состояния больного и течения болезни, не освещен целый ряд других разделов теории. Все это невозможно изложить в докладе, даже очень большом. Однако, представляется целесообразным закончить изложение обобщением некоторых итогов уже сказанного: Прежде

всего, обращает на себя внимание четкая разница характера поражения при малых и при больших мощностях дозы, что разграничивает и объясняет понятия лучевого склероза (при малых дозах) и лучевой болезни (при больших дозах). Нет и не может быть лучевой болезни при малых дозах. Она характеризуется большими разрушениями тканей, при которых ПТР свободно проникают в кровяное и лимфатическое русло, что способствует установлению единой усредненной концентрации ПТР в гуморальной среде организма. Именно при лучевой болезни возможно и действительно наступает аутоинтоксикация организма, что никогда не может произойти при лучевом склерозе. Однако, в то же время в тканях происходит накопление ПТР постоянно. В силу статистического характера воздействия излучения на ткань в ней всегда присутствуют все стадии разрушения. Но при лучевой болезни большие разрушения имеют превалирующее, решающее значение [3].

1. Лучевой склероз начинает развиваться при любых превышениях поглощенной дозы над привычной фоновой. При этом возможно выздоровление за счет мобилизации собственных сил организма или с помощью медикаментозной или другой терапии. Возможно и неблагоприятное развитие болезни и даже с летальным исходом, что наблюдалось у тысяч ликвидаторов в послеаварийный период. Наконец, возможно вялотекущее законсервированное состояние, без

заметных сдвигов в ту или иную сторону, которое в конечном счете ведет к продолжению и развитию болезни. Все эти случаи объясняются и могут быть рассчитаны. Возможен прогноз развития болезни.

2. Есть еще один очень важный вывод, Теория позволяет объяснить, почему у больных лучевым склерозом, получивших небольшую дозу, болезнь может развиваться стремительно и приводить к летальному исходу, в то время как у получивших значительно большую дозу протекать легко и заканчиваться выздоровлением.
3. Появилась возможность объективно оценивать степень поражения отдельных больных, давать обоснованный прогноз их дальнейшего состояния, принимать решения о возможности дальнейшего облучения повышенными дозами и предвидеть при этом возможные последствия.
4. Теория позволила понять, почему у больных лучевым склерозом не изменяются или изменяются незначительно показатели гуморальной среды организма, в частности, крови.
5. Теория позволяет по-новому подойти к оценке вредности радиоактивного облучения и пересмотру Норм и Правил в этой области. Она наглядно продемонстрировала возможность и необходимость пересмотра дозиметрических постулатов и принципов, с целью удовлетворения потребностей биологии, и включения в эту проблему биологических параметров, требований и единиц.

Глава 2. Радиобиологические основы лучевой терапии.

2.1. Понятие о лучевой терапии.

В настоящее время лечение онкологических заболеваний включает в себя хирургические, лучевые, лекарственные методы лечения и иммунотерапию. Лучевая терапия является одним из наиболее часто используемых методов воздействия на злокачественные новообразования. В развитых странах около 70% всех онкологических больных проходят лучевую терапию [4].

Лучевая терапия - раздел клинической медицины, связанный с использованием ионизирующего излучения в качестве основного лечебного фактора. Активное применение достижений ядерной и радиационной физики в медицинских целях привело к созданию многих новых источников и аппаратов для лучевой терапии онкологических больных, позволивших улучшить результаты лечения.

В основе лучевой терапии лежит применение ионизирующих излучений, то есть таких, которые при взаимодействии со средой, в том числе с тканями живого организма, передают атомам свою энергию, превращая нейтральные атомы в ионы.

Всестороннее изучение общих закономерностей биологического действия ионизирующих излучений на живой организм составляет содержание специальной науки – радиобиологии.

Механизм биологического действия облучения сложен. Наибольшее

значение принадлежит образованию короткоживущих свободных радикалов H^+ и $OH\cdot$, обладающих чрезвычайно высокой реакционной способностью и вступающих в химические реакции с молекулами клетки. При этом происходит повреждение практически всех внутриклеточных структур и мембран клетки. Наиболее существенно повреждение ДНК и РНК.

Большое значение придается содержанию кислорода в клетке. При взаимодействии кислорода со свободными радикалами образуются перекисные соединения и запускаются процессы перекисного окисления, вызывающие выраженное повреждение структур клетки. Прямая зависимость повреждающего воздействия от содержания кислорода в клетке называется кислородным эффектом. При низком содержании кислорода в клетке она малочувствительна к действию радиации.

Необходимо подчеркнуть, что после воздействия ионизирующего излучения сразу же запускаются компенсаторные системы восстановления поврежденных структур клетки или системы репарации.

Различают летальные и сублетальные повреждения. При сублетальных повреждениях клетка может восстановиться или, при повторном лучевом воздействии, погибнуть. Радиационная гибель клеток прежде всего связана с поражением ядерных структур - ДНК, дезоксирибонуклепротеидов и ДНК-мембранного комплекса. Облучение приводит к разрыву молекул ДНК, нарушению процессов регуляции и функционирования внутриклеточных структур и мембран, на которых осуществляются сложные процессы

клеточного метаболизма.

Различают интерфазную гибель, когда клетка погибает через некоторое время после облучения без предварительного деления, и митотическую или репродуктивную гибель, наступающая после одного или нескольких делений. Интерфазный тип гибели характеризуется нарушением всей метаболической организации клетки, дегенерацией основных внутриклеточных органелл, нарушением проницаемости клеточных мембран. При дозах, обычно используемых в лучевой терапии, интерфазная гибель выражена лишь у малодифференцированных, высокочувствительных к облучению клеток. Для подавляющего большинства клеток характерна митотическая, отсроченная во времени гибель. Патоморфологические изменения в опухолях при облучении заключаются в следующем. С увеличением дозы облучения все большее число клеток теряет способность к размножению. Нарастает количество патологических митозов. Некоторые клетки начинают делиться и после ряда циклов деления погибают. Одновременно происходит разрастание грануляционной ткани, по мере роста которой масса опухолевых клеток разбивается на отдельные островки. Понижается васкуляризация опухоли за счет развития эндофлебита и эндоартериита, с последующей облитерацией просвета кровеносных сосудов. Нарушения микроциркуляции приводят к усилению гипоксии в облученных тканях, что вызывает усиление образования соединительнотканых клеток, в свою очередь вызывающих

сдавление кровеносных сосудов и усугубляющих гипоксию. Развивается так называемый «порочный круг», объясняющий нарастание постлучевых изменений в тканях с течением времени.

Все органы и ткани чувствительны к ионизирующему излучению в разной степени. Это свойство принято называть радиочувствительностью. Наиболее чувствительны к облучению половые железы, кроветворная ткань, эпителий кишечника, хрусталик глаза. Способность органов и тканей переносить определенное воздействие ионизирующей радиации называется толерантностью. При проведении лучевой терапии необходимо учитывать толерантность окружающих опухоль нормальных тканей. Для каждого органа и ткани определена доза облучения, при превышении которой развивается лучевое повреждение. Такая доза называется толерантной. Органы и ткани с низкими значениями толерантной дозы называются в лучевой терапии критическими.

Таблица 1. Толерант дозы и ВДФ факторы при лучевой терапии различных пораженных органов человека.

№	Органнинг номи	2 Гр в неделю толерант доза для 5 фракции	ВДФ фактор
1	Кожа	50-65	82-106
2	Слизистая оболочка полости рта	30	50
3	Глаза	3-5	5-8
4	Головной мозг: -маленький объем(до100 см ³); -большой объем (больше1000см ³)	66,5 38	110 63

5	Продолговатый мозг	26	42
6	Задний мозг: -(до 10см) ; -(больше 10 см)	57 30	95 50
7	Развивающий кость	22-30	40-50
8	Кость взрослых	80	130
9	Маталошка	57	95
10	Мышцы	130	220
11	Миокард (мышцы сердца)	45	75
12	Пищевод	60	100
13	Легкие: - одно/две	30/16,5	49/27
14	Желудок	35	58
15	Ободочная кишка, прямая кишка	52-60	86-100
16	Печень: - маленький объем (до 200 см ³); - большой объем (до 1000 см ³)	50 30	76 50
17	Почки	13	21

Чувствительность любой злокачественной опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих ее клеток и в первую очередь от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла.

В зависимости от происхождения по степени радиочувствительности все опухоли делят на 3 большие группы [5].

1 группа - опухоли высокой степени радиочувствительности. Сюда относят опухоли из кроветворной ткани – гемобласты, включающие в себя лейкозы и злокачественные лимфомы, опухоли из половых клеток - семиномы, опухоли тимуса – тимомы, одна из наиболее злокачественных опухолей – мелкоклеточный рак легкого, недифференцированные раки, а

также большинство опухолей, встречающихся в детском возрасте, типа нейробластомы, опухоли Вильмса или нефробластомы, саркома Юинга.

К опухолям средней степени радиочувствительности относят все плоскоклеточные раки. Плоскоклеточные раки – это наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли. Они включают в себя рак кожи, губы, полости рта, носоглотки, гортани и гортаноглотки, трахеи и бронхов, пищевода, наружных отделов прямой кишки, плоскоклеточные раки встречаются в шейке матки, влагалище, мочевом пузыре, щитовидной железе и в некоторых других органах. В эту же группу относят рак молочной железы, мочевого пузыря, онкогинекологические заболевания.

К опухолям низкой степени радиочувствительности или к радиорезистентным опухолям относят все соединительнотканые саркомы, типа остеогенной саркомы, хондросаркомы, лейомиосаркома, рабдомиосаркомы и др., аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, опухоли паренхиматозных органов, например рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак печени, фолликулярный и папиллярный раки щитовидной железы, гипернефроидный рак почки, меланома, а также доброкачественные опухоли.

На радиочувствительность оказывают влияние также другие факторы. Большое значение имеют размеры опухоли. Новообразования до 3-5 см в диаметре, как правило, имеют хорошо развитую кровеносную сеть, но по мере роста опухоли наблюдается отставание развития кровеносных сосудов

по сравнению с быстро растущей массой опухолевых клеток, поэтому опухоли больших размеров из-за наблюдающейся в них гипоксии менее чувствительны к лучевой терапии.

Все заболевания, вызывающие дыхательную или сердечно-сосудистую недостаточностью и сопровождающиеся гипоксией, также оказывают влияние на радиочувствительность.

Определенное значение имеет возраст пациента. Опухоли детей значительно более чувствительны к ионизирующему излучению, что вызывает необходимость соответствующей коррекции дозы облучения. У пожилых людей опухоли более устойчивы к облучению, что связано со снижением процессов. Имеет значение фаза деления клетки. Наиболее уязвима для радиотерапии клетка в фазу митоза.

Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих ее здоровых тканей определяют как терапевтический интервал радиочувствительности (рис.4). Чем больше терапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей.

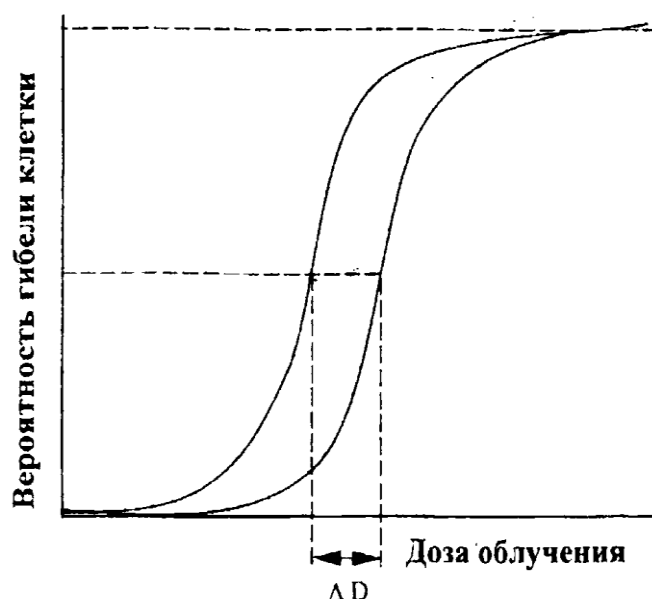


Рис.4. Терапевтический интервал радиочувствительности.

С целью повышения радиочувствительности опухолей и защиты нормальных окружающих тканей используют различные радиомодификаторы. Сюда можно отнести применение гипербарической оксигенации для повышения содержания кислорода в клетке, использование гипоксии для защиты нормальных тканей, применение гипертермии, гипергликемии, низкоэнергетического лазерного излучения, синхронизаторов клеточного деления и др.

Лечебное применение ионизирующих излучений возможно лишь при четкой характеристике пучка излучений и точной количественной оценке энергии, поглощенной в облучаемых тканях. Все методы регистрации и количественного определения величины поглощенной энергии называются дозиметрией. Ее основным понятием является доза излучения – величина энергии, поглощенной в единице массы облучаемого вещества.

Для характеристики источника излучения введено понятие экспозиционной дозы. Экспозиционная доза измеряется в воздухе с помощью дозиметров. Единицей ее измерения является Рентген или Кулон на кг.

Основной количественный показатель воздействия облучения на ткани – это поглощенная доза. Она характеризуется величиной энергии, поглощенной в единице массы облучаемого вещества. Единицей измерения поглощенной дозы является Грей.

Источниками ионизирующих излучений являются радионуклиды или специальные электрофизические установки. Энергия ионизирующих излучений измеряется в электрон-вольтах, килоэлектрон-вольтах (сокращенно кэВ) и мега электрон-вольтах (МэВ). Ионизирующие излучения, имеющие энергию свыше 1 МэВ, относятся к высокоэнергетическим. Энергия излучения во многом определяет пространственное распределение поглощенной дозы в облучаемом объекте.

2.2. Применение радиоактивных изотопов в медицине.

Вводить радиоизотопы в ткань опухоли в растворимой форме вряд ли целесообразно, так как они быстро всасываются в общий ток крови и концентрация их в опухоли резко снижается. В связи с этим для внутритканевого введения считается целесообразным использование дюранных форм радиоизотопов. В настоящее время с этой целью широко используется хромистая соль ортофос-форной кислоты, радиоактивная по

фосфору. Эта соль не растворима в воде, а поэтому после ее введения в опухоль она полностью задерживается в ткани и при своем окончательном распаде выделяет лучистую энергию, которая поглощается исключительно тканью опухоли.

Большой интерес представляет применение для внутритканевой терапии коллоидного металлического раствора радиоактивного золота.

Радиоактивное золото, введенное в ткань опухоли, обычно долго задерживается в ней и в результате испускания гамма- и бета-лучей приводит ткань к обратному развитию.

Однако в тех случаях, когда опухоль имеет обильное кровоснабжение, наблюдается быстрое всасывание препарата в ток крови.

В связи с этим введение радиоактивных изотопов в ткани следует производить под контролем специальных счетных устройств.

В тех случаях, когда опухоль длительно удерживает радиоактивное золото, следует ожидать хорошего лечебного результата. В тех случаях, когда изотоп золота быстро всасывается в общий ток крови, терапевтический эффект не наступает.

Способ непосредственного введения дисперсных форм изотопов в опухоли в настоящее время начал применяться при меланоме, фибросаркомах, рецидивах рака кожи и пр. Делаются попытки и разрабатываются методы применения этих изотопов для лечения рака желудка, мочевого пузыря.

Однако результаты не могут еще быть признаны удовлетворительными.

Крайне перспективное направление наметилось по использованию радиоактивных изотопов для перорального или внутривенного введения их в организм больного. Этот метод основан на избирательном поглощении отдельными тканями и органами некоторых изотопов. Для перорального и внутривенного введения применяют радиоактивный фосфор, иод, золото и др. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что радиоактивный фосфор преимущественно поглощается в быстро растущих тканях, характеризующихся быстрым фосфорным обменом. Отмечена также элективная способность к поглощению фосфора костным мозгом, селезенкой, лимфатическими узлами. Способность к поглощению фосфора этими тканями во много раз увеличивается при некоторых патологических состояниях. При использовании кобальта реакция со стороны окружающих нормальных тканей бывает выражена значительно слабее по сравнению с реакцией, вызываемой естественными радиоактивными веществами. В связи с этим при применении радиоактивного кобальта стало возможным подводить на очаг поражения большие дозы лучистой энергии, чем при использовании радия, не вызывая при этом сильных реактивных изменений в нормальных тканях. Однако в ряде случаев, когда опухоли оказываются радиорезистентными и их чувствительность к лучистой энергии мало чем отличается от радиочувствительности здоровых тканей, провести успешно радиевую терапию бывает невозможно. При этом проникающее излучение,

необходимое для разрушения опухоли, одновременно разрушает и нормальные ткани, что является недопустимым. Применение радиоактивных изотопов позволяет наметить пути для разрешения и этих вопросов.

Для этих целей применяется непосредственное введение в ткань опухоли радиоактивных изотопов, которые при своем распаде испускают бета-лучи. Последние имеют малую проникающую способность и практически нацело поглощаются тканью вблизи от местонахождения изотопа, вызывая в ней деструктивные изменения. При введении радиоизотопа в ткань опухоли следует особо отметить необходимость, чтобы изотопы по возможности равномерно распределялись в ткани. В противном случае не наступит равномерного облучения опухоли, а поэтому и терапевтический результат будет отрицательным. В качестве бета-излучателей для непосредственного введения их в опухоли применяют радиоактивные изотопы фосфора, золота, серебра. Все эти изотопы имеют сравнительно короткий период полураспада, а поэтому введение их в опухоль не сопряжено с опасностью длительного действия излучения на организм. В первые годы после открытия радия для введения в ткани применялись естественные радиоактивные вещества с длительными периодами полураспада. При этом обычно отмечались тяжелые осложнения, приводящие иногда к гибели больных, что, естественно, заставило отказаться от этого метода. Применение искусственных радиоактивных изотопов с короткими периодами распада позволяет избежать этих осложнений.

Особого внимания заслуживает предложение, которая с целью увеличения терапевтического интервала перед началом радиевой терапии рекомендует производить перевязку артериальных стволов, питающих область локализации опухоли. Этот метод после перевязки наружных сонных артерий и последующей радиевой терапии добиться излечения больных с запущенными формами новообразований лица. В связи с тем, что для наружного облучения используется, главным образом, жесткое гамма-излучение, в последние годы стали широко применять вместо радия радиоактивный кобальт. Полученные результаты говорят о том, что радиоактивный кобальт может с успехом заменять естественные радиоактивные вещества. Более того, радиоактивный кобальт имеет и ряд преимуществ по сравнению с радием. Радиоактивный кобальт имеет период полураспада 5,3 года; при распаде он излучает очень мягкие бета-частицы с энергией 0,3 MeV и почти гомогенное гамма-излучение с энергией 1,17 и 1,3 MeV. Слабо проникающее бета-излучение легко поглощается фильтрами, не превышающими 0,1 мм металла среднего атомного веса. В качестве фильтров можно применять вместо драгоценных металлов сталь, никель, медь. В настоящее время радиоактивный кобальт применяется при всех видах радиевой терапии. При внутритканевой радиевой терапии применяются кобальтовые иглы, заключенные в стальные фильтры. Эти иглы тоньше, чем радиевые, а поэтому меньше травмируют ткани. Кроме того, радиоактивный кобальт применяется при внутритканевом методе в сплавах с

никелем в виде проволоки. Возможность получения радиоактивного кобальта в больших количествах позволяет применять большие заряды радиоактивного вещества в гамма-установках. При этом создается возможность получения высокой мощности дозы при значительных кожно-фокусных расстояниях. Кроме того, радиоактивный кобальт применяется в виде раствора при внутрисполостной терапии. Наблюдения позволяют рекомендовать, например, радиоактивный кобальт в виде раствора для лечения опухолей мочевого пузыря. При глубоко располагающихся злокачественных новообразованиях применяется телерадиевая терапия. Телерадиевая терапия по существу является дальнейшим развитием аппликационного метода. Лечение в этих случаях проводится на специальных гамма-установках. С целью более выгодного подведения дозы проникающего излучения на глубину (на очаг поражения) применяются различные кожно-фокусные расстояния. В современных конструкциях гамма-аппаратов возможно создавать кожно-фокусное расстояние до 60 см, при этом доза на глубине 10 см от поверхности кожи достигает более 50% кожной дозы. Гамма-аппараты имеют большой заряд радиоактивного вещества. В настоящее время некоторые аппараты рассчитаны на заряд в 400 г и более эквивалента радия. Применяются гамма-установки при лечении опухолей легких, пищевода, матки, мочевого пузыря и других органов. В процессе радиевой терапии, одновременно с облучением опухоли, подвергаются воздействию проникающего излучения также и нормальные

ткани. В результате этрго на коже и слизистых после подведения больших доз лучистой энергии возникают различные реакции с образованием эритемы, мокнущего эпидермиса или эпителия. Одновременно с этим иногда наблюдаются общие реактивные проявления. Обычно при этом у больных наблюдаются общая ела- бость, потеря аппетита, недомогание, повышенная раздражительность, потеря в весе; при исследовании крови отмечаются явления лейкопении и лимфопегши. В ряде случаев эти реактивные изменения не позволяют подвести на очаг поражения достаточно большую дозу лучистой энергии, а поэтому и получить удовлетворительные терапевтические результаты. С целью увеличения резистентности нормальных тканей к лучистой энергии применяются различные медикаментозные средства. Ниже в талицах приведем результаты лечение онкологических больных в радиологическом отделении Республиканского онкологического научного центра (РОНЦ).

Таблица 2. Облучение гамма лучами в Лучевой терапии
Сроки облучения: 31.01.2011- 04.05.2011 г. Доза по 2 Гр.
Даты и результаты анализа крови.

№	Элементы кровы	26.01.11	05.02.11	14.02.11	02.05.11	19.05.11
1	НВ (гемоглобин)	88	96	90	90	100
2	Э (эритроцит)	3,4	3,44	3,5	3,52	3,57
3	L (лейкоцит)	4,5	5,1	5,0	5,6	7,3
4	Лим (лимфоциты)	22	21	22	22	24
5	СОЭ (РОЭ)	12		25	6	

Таблица 3. Облучение гамма лучами в Лучевой терапии
Сроки облучения: 11.02.2010- 05.05.2010 г. Доза по 2 Гр.
Даты и результаты анализа крови.

№	Элементы кровы	08.02.11	18.02.11	27.02.11	06.03.1	20.05.11
1	НВ (гемоглобин)	102	100	110	110	118
2	Э (эритроцит)	3,6	3,2	3,5		3,87
3	L (лейкоцит)	10	6,8	6,4	7,4	8,0
4	Лим (лимфоциты)	21	20	23		24
5	СОЭ (РОЭ)	20		4	8	13

Таблица 4. Анализ крови при выписке больного из стационарного лечения
в отделении лучевой терапии.

№	Элементы кровы	Результат	Норма	Единица измерения
1	2	3	4	5
1	Гемоглобин $A^{\ominus}$	98	130.0 - 160.0 120.0 - 140.0	г/л
2	Эритроцитлар $A^{\ominus}$	3.47	4.0 - 5.0 3.9 - 4.7	$10^{12}/л$
3	Рангли курсаткич	0.8	0.85 - 1.05	
4	1 дона эритроцит таркибидаги гемоглобин микдори		30 - 35	пг
5	Ретикулоцитлар		2 - 10	%
6	Тромбоцитлар		180.0 - 320.0	$10^9/л$
7	Лейкоцитлар	3.0	4.0 - 9.0	$10^9/л$
8	Миелоцитлар			% $10^9/л$
	Метамиелоцитлар			% $10^9/л$
	Таёқча ядролилар	7	1 - 6 0.04 - 0.30	% $10^9/л$
	Сигмент ядролилар	73	47 - 72 2.0 - 5.5	% $10^9/л$
9	Эозинофиллар	1	0.5 - 5.0 0.02 - 0.30	% $10^9/л$
10	Базофиллар		0 - 1	%

			0 - 0.065	$10^9/\text{л}$
11	Лимфоцитлар	15	10 - 37 1.2 - 0.3	% $10^9/\text{л}$
12	Моноцитлар	4	3 - 11 0.09 - 0.60	% $10^9/\text{л}$
13	Плазматик хужайралар			% $10^2/\text{л}$
14	Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги(ЭЧТ) _A Э	12	2 - 10 2 - 15	мм/соат

2.3. Физические основы лучевой терапии.

Для глубокой терапии наряду с высоковольтными (1— 2 МВ) рентгеновскими аппаратами и бетатронами (5—30 МэВ) широкое применение получили установки с радиоактивными изотопами (радионуклидами), которые излучают гамма-кванты различной жесткости и интенсивности. Известно около 1000 радионуклидов, отличающихся видом излучения, его энергией и периодом полураспада. Таким образом, можно в зависимости от конкретных условий применений подобрать соответствующий радионуклид для терапии, для которой могут быть использованы лишь гамма-излучатели. При выборе радионуклидов как источников ионизирующего гамма-излучения учитываются следующие факторы: 1) энергия испускаемых гамма-фотонов (гамма-квантов); 2) период полураспада радионуклида; 3) удельная активность радиофармацевтического препарата; 4) скорость активации; 5) дефицитность и стоимость. Энергия гамма-фотонов определяет их проникающую и ионизационную способность.



Рис.4. Пульт управления ТЕРАТРОНОМ.

В медицине для глубокой терапии используются исключительно препараты радионуклида кобальта-60, который излучает две резко монохроматические гамма-линии (гамма-квантов) с энергиями 1,17 и 1,33 МэВ. Такое жесткое излучение имеет преимущество перед рентгеновским излучением обычной жесткости (200 кэВ), заключающееся в более равномерном облучении глубоко расположенной опухоли при относительно меньшем облучении тканей лежащих над ней. Радиоактивные препараты кобальта-60 имеют большую удельную активность (20—60 кюри на грамм) и период полураспада, равный 5,3 года. В Республиканском онкологическом

научном центре в отделе лучевой терапии установлен аппарат с радиоактивным источником кобальт-60 ТЕРАТРОН-780Е.

Физические параметры: активность 2.343×10^{14} Бк (6330 Ки), фильтр Pb (свинец), максимальный размер облучаемого поля 36×36 см², расстояние от гантра до стола 80 см, мощность дозы на расстоянии 1 м 112.3 сГр/мин, размер источника кобальт-60 равно 1.5×2.2 см². угол разворота гантра 360°.



Рис. 5. ТЕРАТРОН-780Е.

Период полураспада является одним из главных параметров, определяющих практическую ценность радионуклида для гамма-терапии. Преимущественное значение имеют радионуклиды, период полураспада

которых не слишком мал. Поэтому радионуклиды с малым периодом полураспада получают в ядерных реакторах с большой начальной активностью, которая с течением времени быстро уменьшается.

Удельная активность, т.е. активность, приходящаяся на единицу массы (или объема) радиоактивного препарата. Удельная активность препарата зависит от количества активированных атомов элемента. Удельная активность определяет терапевтическую ценность радиофарм препарата, так как чем больше удельная активность, тем меньше размеры имеет препарат и тем больше универсальность его внутривполостного применения.

Увеличение активности, т.е. накопление радионуклида в препарате происходит при: 1) бомбардировке его быстрыми заряженными частицами в циклотроне; 2) при нейтронном облучении в ядерном реакторе; 3) в результате деления ядер тяжелых атомов (урана). Поэтому наибольшую радионуклидную терапевтическую (лучевую) ценность имеют те препараты, которые получают при облучении нейтронами в ядерном реакторе изотопов, обладающих большими эффективными сечениями захвата нейтрона. Очень большое значение имеет так же распространенность того изотопа, который участвует в образовании нужного радионуклида. Например, радиоактивный изотоп железа-59 получается при облучении нейтронами изотопа железа-58, распространенность которого, т.е. содержание его в природном железе, составляет всего 0,35 %. Поэтому

препарат радионуклида железа-59 практически получают очень малой активности. Скорость активации, т.е. скорость накопления радионуклидов при их изготовлении, определяет дефицитность и их стоимость и зависит от способа изготовления (деление урана в ядерном реакторе, облучение заряженными частицами или нейтронами) и выхода ядерной реакции. В терапевтических РФП используются радионуклиды, обладающие не гамма-, а бета-излучением, которое дает возможность сосредоточить его действие в зоне патологического очага при минимальном повреждении окружающих тканей. Для терапевтических РФП оптимальными являются такие химические свойства, которые могут обеспечить избирательное накопление препарата только в патологическом очаге. Действие РФП на патологический процесс обусловлено в отличие от обычных лекарственных средств биологическим действием излучения радионуклида.

Применение терапевтических РФП основано на разрушении тканей патологического очага путем их облучения. Главной проблемой при этом является концентрация РФП в зоне патологического очага, что достигается или его селективным поглощением, или, например, путем введения непосредственно в очаг. Радиоактивные препараты — радиоактивные вещества, содержащие радиоактивные нуклиды, изготовленные в разнообразных формах и предназначены для различных целей. В медицине их используют для диагностики заболеваний, а также лечения главным

образом злокачественных новообразований. Различают две группы радиоактивных препаратов — закрытые и открытые. Закрытые — заключены в оболочку из нетоксичного материала (платины, золота, нержавеющей стали), препятствующую непосредственному контакту радиоактивного вещества с окружающей средой. У гамма-излучающих радиоактивных препаратов оболочка выполняет функцию фильтра для бета-излучения и низкоэнергетического гамма-излучения. Эти препараты применяются для аппликационной, внутримолостной лучевой терапии. Наиболее часто применяются радиоактивные гамма-излучающие препараты, в которых в качестве радионуклидов используются искусственные радиоактивные изотопы кобальта-60, золота-198, тантала-182, цезия-137. Закрытые радиоактивные препараты отличаются большим разнообразием внешней формы. Наибольшее распространение получили линейные препараты в виде игл и трубочек (цилиндров). Иглы представляют собой полые цилиндры, один конец которых заострен, а на другом имеется ушко для продергивания нити. Внутри иглы помещается штифт диаметром 1 мм и шириной 5—50 мм из сплава никеля и радиоактивного кобальта-60; трубочки (цилиндры) длиной 10—60 мм не имеют заостренного конца. Радионуклид распределен равномерно по всей длине иглы (цилиндра) — 0,0625 мкюри/мм. Применяют также препараты из радиоактивного изотопа золота-198 длиной 3 мм, диаметром 0,7 мм, покрытые слоем платины, которые вводят в нейлоновые полые нити (трубки). Для поверхностных аппликаций предварительно из

легко формующегося материала (воска, пластмасс) изготавливают муляж, повторяющий форму поверхности тела больного, подвергающейся облучению. Такой муляж с внедренными в него радиоактивными закрытыми радиоактивными препаратами (иглами, гранулами) называется радиоактивной маской. При внутритканевой лучевой терапии закрытые радиоактивные препараты (иглы, штырьки, гранулы, нейлоновые нити) внедряют непосредственно в ткань опухоли с помощью специальных радиологических инструментов при радиохирургии. При радиохирургии злокачественных опухолей терапия используется в сочетании с оперативным вмешательством, которое обеспечивает доступ к пораженному опухолью органу с последующим облучением его непосредственно на операционном столе. Применяется также предоперационное или послеоперационное облучение с оперативным вмешательством. Радиохирургия применяется при глубоко расположенных новообразованиях в организме. При внутриполостной лучевой терапии закрытый радиоактивный препарат линейной формы вводят в эндостат (полую трубку), предварительно введенную, например, в прямую кишку, мочевого пузыря и т.д.

Открытые радиоактивные препараты — радионуклиды, находятся в различных агрегатных состояниях (истинные и коллоидные растворы, газы, суспензии, рассасывающиеся нити и пленки), вступающие при их

использовании в непосредственный контакт с органами и тканями, т.е. участвующие в обмене веществ и деятельности отдельных органов и систем.

С лечебной целью открытые радиоактивные препараты чаще всего используют в виде коллоидных растворов. Радиоактивные коллоиды — группа радиофармацевтических препаратов (РФП), являющихся растворами, содержащими меченные радионуклидами коллоидные частицы. Применяют радиоактивные коллоиды неорганического ряда, изготовленные на основе радиоактивного золота-198 или индия-113. Различают мелкодисперсные радиоактивные коллоиды с размером частиц 10 нм.

При лечебном применении радиоактивных коллоидов создают максимальную лучевую нагрузку на опухолевую ткань, введением радиоактивного золота-198, фосфора-32 или цинка-177, которые эффективно воздействуют на опухолевые микро-тостазы.

Выбор радиоактивного препарата определяется небольшим (желательно не более нескольких дней) периодом полураспада, небольшим эффективным периодом полувыведения препарата, необходимыми физическими свойствами используемого излучения и отсутствием токсического действия на организм. Наиболее полно этим требованиям отвечают радиоактивные изотопы иттрия-90, фосфора-32 и золота-198. В ткань опухоли открытые препараты вводят путем инъекции с помощью защищенных шприцов.

Радиоактивные препараты изготавливаются промышленным способом и поставляются в лечебные учреждения, в которых они содержатся в специальных хранилищах, откуда в транспортных свинцовых контейнерах доставляются в радиоманипуляционные радиологических отделений, клиник и радиологических лабораторий.

В современной онкологии широко применяются методы лучевой терапии. Наиболее часто используется комбинированное лечение, которое охватывает радикальную операцию, а также предоперационную и послеоперационную лучевую терапию. . Наиболее распространённой аппаратурой для проведения лучевой терапии являются гамма-аппараты, а в иных случаях – ускорители электронов и рентгенотерапевтические аппараты. Однако применение гамма-излучения (также как и рентгеновского) при лечении больных со злокачественными опухолями имеет серьезные ограничения: максимум дозы приходится на кожу и прилегающие к ней здоровые ткани, тогда как сама опухоль в большинстве случаев локализована глубже. Чтоб уменьшить влияние излучения на здоровые ткани, применяется облучение опухоли с различных направлений и полями сложной формы. К сожалению, и это не всегда дает «подвести» к опухоли требуемую терапевтическую дозу, не повредив окружающие ткани.

В 1946 году американец Р.Вильсон предложил использовать для облучения злокачественных опухолей пучки протонов. В 1954 году его мысль была

реализована на ускорителе протонов в Беркли (США). Факты такого лечения превзошли все ожидания. Протонная терапия имеет существенные преимущества по сравнению с лучевой терапией электронами и фотонами. Связано это со свойством протонов выделять огромную часть энергии в конечной остановке пробега. К тому же протоны имеют строго прямолинейную траекторию движения в тканях человеческого организма и почти не отклоняются от первоначального назначения.

Ниже в таблице приведены оборудования существующие в Республике Узбекистан.

Таблица 5. Оборудование лучевой терапии в РУз.

Область	Оборудование	Область	Оборудование
Андижанская область	Луч-1	г. Ташкент	Агат-В
	Рум-17		Луч-1
Бухарская область	Агат-Р1		Агат-В
	Рум-17		Рум-17
Кашкадарьинская область	Рум-17		Рум-7
Наманганская область	Луч-1	Каракалпакстан	Луч-1
	Агат-Р1		Агат-Р1
	РУ М-17		Агат-В
Самаркандская область	Агат-РМ		Рум-7
	Агат-ВЗ	Др.учреж	

		дения	
	Рум-17	РОНЦ	Лин.уско р. Primus
	Рум-7		Theratron- 780E
Сурхандарьинс кая область	Луч-1		Агат-РМ
	Рум-17		Рум-17
Сырдарьинская область	Агат-С		Рум-7
	Рум-17		Gamma- MED Plus
Ташкентская область	Агат-С		
	Рокус-М		
	Рум-21		
	Агат-ВЗ		

2.4. Радиационная онкология.

Радиационная онкология – область медицины, в которой исследуется применение ионизирующего излучения для лечения онкологических заболеваний. В общих чертах метод можно описать следующим образом. Корпускулярное или волновое излучение направляется на пораженный опухолью участок тела с целью удалить злокачественные клетки с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей.

Классификация методов радиационной онкологии

Во-первых, следует выделить различные типы излучения.

Корпускулярное:

- α -частицы,
- протонные пучки,

- β -частицы,
- электронные пучки,
- π -мезоны,
- нейтронное излучение.

Волновое (фотонное):

- γ -излучение,
- тормозное рентгеновское излучение.

Во-вторых, существуют различные способы его подведения.

Брахитерапия:

- Контактная терапия. При этом способе излучатель подносится непосредственно к опухоли. В большинстве случаев для реализации требуется оперативное вмешательство, поэтому метод применяется редко.
- Интерстициальный метод. Радиоактивные частицы вводятся в ткань, содержащую опухоль. Как самостоятельное лечение, в основном применяется при онкогинекологических и онкоурологических заболеваниях. Как дополнительное – при внешнем (дистанционном) облучении.

В настоящее время область применения брахитерапии как самостоятельного или вспомогательного метода расширяется.

Внешнее (дистанционное) облучение:

При таком воздействии излучатель находится на удалении от области, содержащей злокачественное образование. Метод является наиболее универсальным, однако, и наиболее сложным в воплощении. Для его применения разработаны многие дорогостоящие установки. На сегодняшний день внешнее облучение широко применяется в ведущих зарубежных клиниках и считается самым перспективным направлением радиационной онкологии.

- Лучевая терапия. Проведение ЛТ проходит в несколько сеансов. Это самый распространенный способ лечения рака. Применяется для многих видов опухолей и стадий, часто, как вспомогательная терапия в дополнение к хирургии.
- Радиохирurgia. Применяется узконаправленное облучение повышенной интенсивности. Процедура проходит за меньшее число сеансов. Способ предъявляет максимальные требования к точности оборудования, поэтому устройства крайне дорогие и есть далеко не во всех странах. Наиболее популярные установки: «Кибер-нож» и его предшественник «Гамма-нож». Пока область применимости

радиохирургии ограничена и мала, по сравнению с лучевой терапией.

Однако направление активно развивается и прогрессирует.

Воздействие облучения

Процессы, возникающие в клетках под облучением крайне сложны, происходят многочисленные морфологические и функциональные изменения тканей. Началом этих процессов служат ионизация и возбуждение атомов и молекул, составляющих клетки. Мы не ставим целью подробное описание этих процессов, поэтому приведем лишь несколько примеров.

Положительный эффект облучения состоит в нарушении процессов саморегуляции в злокачественных клетках, который с течением времени приводит к их смерти [6,7]. В результате разрушения структуры ДНК раковых клеток, они теряют способность к делению. Облучение разрушает сосуды опухоли, нарушается её питание.

Отрицательный эффект заключается в том, что изменения могут происходить и в здоровых клетках. Это приводит к лучевым осложнениям, которые подразделяются на две группы.

- Лучевые реакции. Нарушения временные и проходят после определенного времени (до нескольких недель).
- Лучевые повреждения. Необратимые последствия облучения.

Каждый вид клеток имеет свои показатели радиочувствительности, то есть изменения в клетках начинаются при определенном соотношении частоты, типа, интенсивности и продолжительности излучения. Принципиально, любую опухоль можно уничтожить воздействием излучения, однако при этом будут повреждены и здоровые клетки. Основная задача радиационной онкологии – подобрать оптимальный баланс между полезным действием облучения и минимизацией риска осложнений.

- Более подробно наиболее характерные побочные эффекты и особенности проведения облучения рассмотрены для конкретных видов онкологических заболеваний, к которым применима лучевая терапия.

Минимизация осложнений

Рассмотрим основные приемы, которые используются специалистами для уменьшения риска повреждения здоровых тканей.

Рентгеновский диапазон

Высокоинтенсивное рентгеновское излучение позволяет воздействовать на глубокие ткани, при этом слабо повреждая поверхностные: луч проходит через кожу, почти не теряя на ней энергии. Подбором оптимальной интенсивности область основного воздействия переносится на необходимую

глубину, в результате на здоровые клетки приходится небольшая доза радиации, исчезает вероятность получения ожога на коже.

Точное подведение

Первоочередная задача состоит в точном определении месторасположения опухоли. Часто приходится удалять не четко обособленное новообразование, а остатки опухоли после проведенной операции, возможные очаги метастазирования, которые могут быть множественными, труднозаметными и иметь беспорядочное расположение. Для определения их месторасположения используются все доступные средства: рентген, компьютерная томография, протокол проведенной операции. Также требуются достоверные знания о свойствах окружающих тканей: необходимо определить, где могут образоваться новые опухолевые очаги и предотвратить этот процесс. Немалые усилия направлены и на точность проведения самого облучения. Нередко лучевая терапия длится 30-40 курсов, при этом необходимо соблюдать точность в пределах половины сантиметра. Для этих целей используются различные методы фиксации положения пациента.

Облучение под разными углами

За исключением редких случаев, когда смена угла, под которым направляется луч, невозможна, этот способ обязательно применяется. Такой

прием позволяет равномерно распределить побочное воздействие по кругу, и снизить общую дозу, приходящуюся на единицу объема здоровой ткани.

Фракционирование

Необходимо как можно точнее определить свойства здоровых и раковых клеток, подпадающих под воздействие и выявить различия в радиочувствительности. Интенсивность и тип об-ния подбираются индивидуально для каждого случая, благодаря этому удастся оптимизировать эффективность терапии. В заключение приведем рассуждение относительно целесообразности прохождения данного вида лечения за рубежом. Радиохирургическое направление только начинает развиваться в России и на Украине: аппараты типа «Кибер-нож» установлены лишь в Москве и в Киеве, появились они в этих странах в 2010г. Установки «Гамма-нож» также можно найти только в самых крупных медицинских центрах: современные технологии перенимаются с большим опозданием.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Единицы измерения

В качестве единицы гамма-излучения принят рентген (р), т.е. такая доза излучения, при которой в 1 см^3 сухого воздуха при нормальных условиях образуется приблизительно 2 млрд. пар ионов, несущих одну электростатическую единицу заряда каждого знака.

За единицу активности принято одно ядерное превращение в секунду. В целях сокращения обозначения используется термин "распад в секунду" (расп./с.). В системе СИ эта единица получила название беккерель (Бк). В практике радиационного контроля широко применялась внесистемная единица - кюри (Ки). Одни кюри - это $3,75 \times 10^{10}$ ядерных превращений в секунду.

Концентрация радиоактивных веществ обычно характеризуется концентрацией его активности. Она выражается в единицах активности на единицу массы: Ки/т, мКи/кг и т.п. (удельная активность), на единицу объема - Ки/м³, мКи/л, Бк/см³ и т.п. (объемная концентрация) или на единицу площади - Ки/км², мКи/см², пБк/м² и т.п.

Доза излучения (поглощенная доза) - это энергия радиоактивного излучения, поглощенная единицей массы облучаемого вещества или человеком. С увеличением времени облучения она растет. При одинаковых условиях облучения зависит от состава вещества. Поглощенная доза нарушает физиологические процессы и приводит к лучевой болезни различной степени тяжести. В системе СИ обозначается единицей - грей (Гр). 1 грей - величина, при которой 1 кг облучаемого вещества поглощает энергию в 1 Дж (джоуль), следовательно $1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг}$.

Поглощенная доза излучения является основной физической величиной, определяющей степень радиационного воздействия. Мощность дозы (мощность поглощенной дозы) - приращение дозы в

единицу времени. Она характеризуется скоростью накопления дозы и может увеличиваться или уменьшаться во времени. Ее единица в системе СИ - грей в секунду, за одну секунду в веществе создается доза излучения 1 грей.

На практике для оценки поглощенной дозы излучения до сих пор широко используется внесистемная единица мощности поглощенной дозы - рад в час(рад/ч) или рад в секунду (рад/с).

Эквивалентная доза. Это понятие введено для количественного учета неблагоприятного биологического воздействия различных видов излучения.

В системе СИ эквивалентная доза измеряется в зивертах (Зв).

Зиверт равен одному грею, деленному на коэффициент качества. При $Q=1$ получаем:

$$1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг} = 100 \text{ рад}$$

$$1 \text{ бэр} = 0,01 \text{ Дж/кг}; 1 \text{ бэр} = 0,01 \text{ Зв}.$$

$$1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр} / Q = 100 \text{ рад} / Q = 100 \text{ бэр}.$$

Бэр (биологический эквивалент рентгена) - это внесистемная единица эквивалентной дозы. Бэр - такая поглощенная доза любого излучения, которая вызывает то же биологический эффект, что и один рентген гамма-излучения. Поскольку коэффициент качества бета-, гамма-излучений равен 1, то на местности, загрязненной радиоактивными веществами при внешнем облучении

$$1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр}; 1 \text{ бэр} = 1 \text{ рад}; 1 \text{ рад} = 1 \text{ Р}.$$

Что такое зиверт?

Для регистрации количества излучения, провзаимодействовавшего с живой материей, используется зиверт (Зв) - единица измерения эквивалентной дозы излучения, характеризующая передачу определенного количества энергии каждому килограмму живой ткани, через которую это излучение проходит и с которой оно взаимодействует, с поправочным коэффициентом, обусловленным видом этого излучения. Наряду с зивертом до сих пор используется внесистемная единица измерения количества излучения рентген (Р) Для гамма-излучения, с некоторым допущением, 1 Зв соответствует дозе 100 Р.

Что же такое 1 Зв, много это или мало? Первые изменения в составе крови происходят при полученной дозе 0,25 Зв, при дозе 1 Зв начинается лучевая болезнь, при дозе 4 Зв 50% облученных умирает, а при дозе облучения 6-8 Зв вероятность летального исхода близка к 100%. Дозы менее 0,25 Зв человек не ощущает, но их нельзя назвать безвредными, так как, по безпороговой теории, любая малая доза увеличивает вероятность возникновения отдаленных последствий в виде онкологических заболеваний или негативной наследственной предрасположенности для будущих поколений.

Типичные дозовые нагрузки для этих видов процедур, колеблются в широких пределах - от 0,09 мЗв при рентгенографии желудка до 2,6 мЗв при рентгеноскопии кишечника. Флюорография легких - это 0,8 мЗв. В

настоящее время, с введением в практику последних технических разработок, данные нагрузки могут быть значительно снижены.

Заключение

В течение выполнения квалификационной выпускной работы мною получены следующие результаты:

1. Выполнена работа по методике проведения подготовки онкологического больного (пациента) к облучению на аппарате ТЕРАТРОН-780Е.
2. Выполнена работа по лучевой терапии «Фракционированный метод облучения гамма-лучами».
3. Выполнена лечение двух больных в отделении лучевой терапии РНЦО.

Литература

1. Гофман Джон. Рак, вызываемый облучением в малых дозах: независимый анализ проблемы. Социально-экологический союз. М. 1994. 354 сс.
2. Пшеничников Б.В. Лучевое поражение и малые дозы. Ойкумена, 1993, 2: сс. 84- 93.
3. Пшеничников Б.В. Малые дозы радиоактивного облучения и лучевой склероз. Издательский Дом «Соборна Украина», Киев, 1996. 40 сс.
4. Пшеничников Б.В. Малые дозы радиоактивного облучения и лучевой склероз. 2-е издание. Издательский Дом «Соборна Украина», Киев, 1998. 48 сс.
5. Пшеничников Б.В. Введение в теорию лучевого поражения человека. В: представлен в Материалы 3-й Международной конф Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований, Киев. 2001.
6. Пшеничников Б.В., Иванова Н.В. Лучевой склероз и общее радиационное поражение организма. В: представлен в Материалы 3-й Международной конф. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований. Киев. 2001.
7. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. Высшая школа, Москва, 1988, 424 сс.