

# ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Е.С. Матусевич\*, Р.А. Розиев\*\***

\* *Обнинский институт атомной энергетики, г. Обнинск*

\*\* *Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск*



Предложен метод определения терапевтической активности по диагностической. Рассчитаны дозовые коэффициенты для  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ , позволяющие учесть поглощенную дозу в метастазах малых размеров. Предложена нелинейная модель зависимости активности радиоiodа в ЩЖ от времени. Разработаны технические средства, методики и программное обеспечение, обеспечивающие дозиметрическое планирование радиоiod-терапии. Разработаны рекомендации по обеспечению радиационной безопасности населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиоiod-терапии.

## ВВЕДЕНИЕ

Данная статья представляет из себя обзор работ сотрудников и аспирантов МРНЦ РАМН, ООО НПП «Медбиофарм» и ОИАТЭ, выполненных под руководством авторов за последние несколько лет. Приводится полный список работ, на основании которых написан обзор.

Тиреотоксикоз и рак щитовидной железы (РЩЖ) - распространенные заболевания, при лечении которых используется  $\beta$ -излучение радиоактивного йода.

Природный йод состоит из одного стабильного изотопа с массовым числом 127. Известны 24 радиоактивных изотопа йода с массовыми числами от 117 до 139, в том числе два изомера ( $^{121\text{m}}\text{I}$  и  $^{126\text{m}}\text{I}$ ); 12 радиоактивных изотопов йода обладают секундными периодами полураспада, 8 - часовыми, 3 - периодами полураспада от нескольких дней до двух месяцев и один ( $^{129}\text{I}$ ) - периодом полураспада в несколько десятков миллионов лет.

В медицине применяют четыре радиоизотопа йода:  $^{123}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 13,3$  ч),  $^{125}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 60,2$  дня),  $^{131}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 8,04$  дня) и  $^{133}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 2,26$  ч). Первым из них (и вообще первым из искусственных радиоактивных изотопов) начал использоваться в медицине и нашел широкое клиническое применение  $^{131}\text{I}$ . В терапевтической практике в России используется почти исключительно  $^{131}\text{I}$ .

$^{131}\text{I}$  можно получить двумя путями: выделением из смеси продуктов деления урана и из облученного медленными нейтронами теллура. Первый путь использовался в начальный период организации массового производства радиоизотопов, но затем от него отказались. Для получения  $^{131}\text{I}$  обычно используют ядерную ре-

акцию  $^{130}\text{Te}$  ( $n, \gamma$ )  $^{131}\text{Te}$  с последующим  $\beta$ -распадом  $^{131}\text{Te}$  и превращением его в  $^{131}\text{I}$ .  $^{131}\text{I}$  распадается с испусканием сложного спектра  $\beta$ -излучения. Основной вклад в процентном отношении дают две из пяти его составляющих, обладающие энергией  $E_{\beta} = 0,606$  МэВ (89,2%) и  $E_{\beta} = 0,334$  МэВ (7,0%), а составляющая спектра с наиболее высокой энергией имеет  $E_{\beta} = 0,807$  МэВ (0,7%). Спектр  $\gamma$ -излучения  $^{131}\text{I}$  также сложный и состоит из 15 линий (включая  $\gamma$ -излучение дочернего  $^{131m}\text{Xe}$ ). В препаратах  $^{131}\text{I}$  всегда присутствует небольшая генетическая примесь радиоактивного  $^{131m}\text{Xe}$ .

После поступления раствора йода в желудок, он попадает в кровь и через несколько часов оказывается в ЩЖ. Лечебное действие радиоактивного йода основано на разрушении  $\beta$ -частицами тиреоидной ткани.

Поскольку во время облучения функции ЩЖ подавляются, изменяются скорости поглощения и выведения йода. Сами скорости поглощения и выведения, так же как и доля полной активности йода, попавшая в ЩЖ, являются, во-первых, существенно индивидуальными характеристиками и, во-вторых, зависят от характера заболевания.

Успех радиойодной терапии существенно зависит от того, насколько точно для конкретного пациента определена величина вводимой терапевтической активности радиойода. На практике дозирование терапевтической активности проводят несколькими способами: по весу ЩЖ (0,05 - 0,2 мКи/г введением стандартной активности, зависящей только от тяжести заболевания (2-30 мКи при лечении тиреотоксикоза и нескольких сотен мКи при лечении РЩЖ); по величине поглощенной дозы в ЩЖ (60-120 Гр при лечении тиреотоксикоза).

Было установлено, что непосредственная зависимость между введенной активностью  $^{131}\text{I}$  и поглощенной дозой отсутствует. Не было обнаружено также какой-либо связи между величиной дозы, поглощенной метастазами, и индивидуальными характеристиками пациента, такими как возраст, пол, рост, вес. Можно сделать вывод, что введение больным РЩЖ лечебной активности  $^{131}\text{I}$ , рассчитанной на вес тела больного, и назначение одинаковой активности всем больным независимо от индивидуальной картины течения болезни не вполне правомерно. Предпочтительно дозировать вводимую пациенту терапевтическую активность, прогнозируя ожидаемую поглощенную дозу, поскольку воздействие на ЩЖ непосредственно связано с поглощенной дозой, а это значит, что нужен метод прогнозирования дозы в зависимости от введенной активности для конкретного пациента.

## ДОЗОВЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ ДЛЯ $^{131}\text{I}$ , $^{132}\text{I}$ , $^{133}\text{I}$

При лечении метастазов РЩЖ радиойод накапливается в метастазах, линейные размеры которых могут быть заметно меньше пробега  $\beta$ -частиц, образующихся при распаде радиоизотопов йода. Поэтому некоторая часть энергии  $\beta$ -частиц выделяется вне метастазов. Для учета доли энергии, поглощенной в ЩЖ, вводятся дозовые коэффициенты.

Дозовые коэффициенты  $k$ , имеющие смысл поглощенной в ЩЖ энергии при одном  $\beta$ -распаде в ЩЖ были рассчитаны по формуле

$$k = \frac{E_{\beta,n} + E_{\gamma,n}}{m},$$

где  $E_{\beta,n}$  - поглощенная энергия  $\beta$ -излучения, Дж/Бк с;  $E_{\gamma,n}$  - поглощенная энергия  $\gamma$ -излучения, Дж/Бк с;  $m$  - масса ЩЖ, г.

Была принята следующая геометрическая модель ЩЖ: доли железы представляют собой эллипсоиды с полуосями, значения которых меняются в зависимости от объема щитовидной железы. Принималось, что объемы эллипсоидов одинако-

вы. На основе данных изменения объема ЩЖ с возрастом были получены простые аппроксимации объема ЩЖ как функции от возраста.

Был проведен расчет дозовых коэффициентов как функций от объема ЩЖ (возраста) при равномерном распределении активности по органу. Все расчеты проводились с помощью программы MCNP 4A и детальных энергетических распределений  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучений соответствующих радионуклидов.

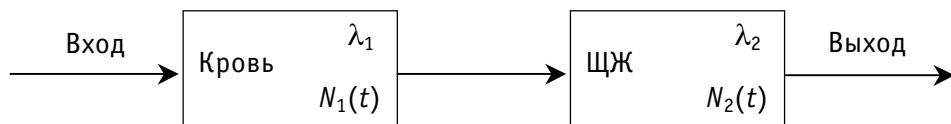
Принимались те же предположения при расчете доли поглощенной энергии  $\beta$ -излучения для набора шаров диаметром от 0.1 до 2 см, которые являются геометрической моделью метастазов - образований из клеток, отделяющихся от опухоли ЩЖ и оседающих в других частях тела (в частности, в легких). Метастазы дифференцированных форм рака органа обладают способностью продуцировать гормоны, соответственно накапливать йод.

Расчеты показывают, что в ЩЖ поглощается от 96 до 98% энергии  $\beta$ -излучения йода-131 (максимальный пробег в ткани  $R_{max}=2$  мм, максимальная энергия  $E_{\beta}=0.807$  МэВ, средняя энергия  $\langle E_{\beta} \rangle = 0.18$  МэВ), от 80 до 89% энергии  $\beta$ -излучения йода-132 ( $R_{max}=10$  мм,  $E_{\beta}=2.14$  МэВ,  $\langle E_{\beta} \rangle = 0.512$  МэВ), от 88 до 96% энергии  $\beta$ -излучения йода-133 ( $R_{max}=5.5$  мм,  $E_{\beta}=1.527$  МэВ,  $\langle E_{\beta} \rangle = 0.418$  МэВ).

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ РАДИОЙОДА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Поскольку воздействие на ЩЖ непосредственно связано с поглощенной дозой, значит нужен метод прогнозирования дозы в зависимости от введенной активности для конкретного пациента. Основой прогноза может быть измерение временной зависимости активности йода в ЩЖ при введении пациенту перед процедурой лечения диагностической активности. Диагностическая активность на 2 – 3 порядка ниже терапевтической и не влияет на функционирование ЩЖ. Измерение диагностической активности и определение по ней поглощенной дозы в ЩЖ позволяет учесть индивидуальные особенности пациента в предположении, что они не зависят от поглощенной дозы, что в принципе противоречит самой идее радиойодтерапии. Прогнозирование терапевтической дозы по результатам измерения диагностической возможно, если предложить математическую модель, достаточно близко описывающую временную зависимость как больших, так и малых активностей в ЩЖ. Модель, не учитывающая зависимость скорости выведения от дозы, может привести к заметной переоценке реальной терапевтической дозы. Следует заметить, что клинический эффект может определяться не только дозой, но и мощностью дозы.

**Постановка задачи.** Рассмотрим (как наиболее простую) двухкамерную модель переноса йода в человеке, в которой можно учесть зависимость скорости выведения от дозы.



В этой модели йод мгновенно попадает в кровь, из крови со скоростью  $\lambda_1$  в ЩЖ и со скоростью  $\lambda_2$  из нее выводится. Скорость выведения состоит из двух составляющих:

$$\lambda = \lambda_{рас} + \lambda',$$

где  $\lambda_{рас}$  - постоянная распада  $^{131}\text{I}$ , а  $\lambda'$  - скорость биологического выведения.  $N_1(t)$  и  $N_2(t)$  - активности в крови и ЩЖ соответственно. Поглощенная доза определя-

ется как

$$D(t) = c \int_0^t N_2(t) dt,$$

где константа  $c$  предполагается известной и постоянной и определяется интегрированием по энергии  $\beta$ -спектра йода.

При построении математической модели примем, что величина  $\lambda_1$  постоянна, а  $\lambda_2$  зависит от  $D(t)$ . Исходя из общих биологических закономерностей можно предположить, что скорость биологического выведения йода из ЩЖ является постоянной величиной при малых поглощенных дозах и имеет S-образный характер при их увеличении. При большой дозе наступает насыщение и скорость биологического выведения перестает от нее зависеть. В качестве приближений этой общей зависимости было рассмотрено линейное приближение, при котором  $\lambda'_2$  пропорциональна дозе, и пороговое приближение, при котором  $\lambda'_2$  постоянна при дозе, меньше пороговой и равна  $\lambda'_2 + \lambda$  при дозе, большей пороговой.

### Математическая модель и используемые методы

1. Случай, когда параметр  $\lambda_2$  постоянен (линейная модель). В рамках изложенной выше общей двухкамерной модели рассмотрим сначала наиболее простой случай, когда параметр  $\lambda_2$  не зависит от накопленной дозы и является постоянной величиной. Математически это может быть выражено следующей системой линейных дифференциальных уравнений первого порядка:

$$\frac{dN_2(t)}{dt} + \lambda_2 N_2(t) = \lambda_1 N_1(t), \quad \frac{dN_1(t)}{dt} + \lambda_1 N_1(t) = N_0 \delta(t)$$

с соответствующими начальными условиями.

Отметим, что в рассматриваемой модели мы предположили мгновенное введение активности в кровь. Принятие другого сценария введения активности приводит к уравнению относительно  $N_2(t)$  с другой правой частью.

Решение имеет вид

$$N_2(t) = \frac{N_0 \lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} (-e^{-\lambda_1 t} + e^{-\lambda_2 t})$$

Рассмотрим теперь более сложные модели, в которых будем предполагать, что транспортные свойства ЩЖ меняются в зависимости от дозы. Задача не может быть решена точно в общем случае, однако для двух практически важных случаев это может быть сделано.

2. Случай, когда параметр  $\lambda_2$  пропорционален дозе.

В этом случае уравнения двухкамерной модели с соответствующим начальным условием будет иметь следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} + (\lambda_2 + k_0 N_0 \int_0^t y(x) dx) y(t) &= \lambda_1 e^{-\lambda_1 t} \\ \frac{dN_2(t)}{dt} + (\lambda_2 + k_0 \int_0^t N_2(x) dx) N_2(t) &= \lambda_1 N_0 e^{-\lambda_1 t} \\ y(0) = 0 \quad N_2(0) &= 0. \end{aligned}$$

Подробное изложение хода решения можно найти в работе В. Колесова и др. [8], в которой обсуждаются сделанные приближения и приводится конечный результат:

$$N_2(t) = N_0 \left( -\frac{k}{2} D^2 - \lambda_2 D + 1 - e^{-\lambda_1 t} \right).$$

Это выражение совместно с выражением для поглощенной дозы было использовано для получения параметров модели  $\lambda_1, \lambda_2, k$  и  $N_0$ .

3. Случай пороговой зависимости параметра  $\lambda_2$ .

Уравнение для описания модели в этом случае может быть записано в виде

$$\frac{dy}{dt} + (\lambda_2 + f(D))y = \lambda_1 e^{-\lambda_1 t}, \quad y(0) = 0,$$

где  $f(D)=0$  при  $t < t_0$ ,  $f(D)=\lambda$  при  $t > t_0$ ,  $\Lambda \equiv \lambda_2 + \lambda$ .

После ряда преобразований получаем

$$y_{>}(t) = e^{-\Lambda(t-t_0)} y_{<}(t_0) + \frac{\lambda_1}{\Lambda - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{(\Lambda - \lambda_1)t_0} e^{-\Lambda t}).$$

$$N_2(t) = N_0 y_{>}(t).$$

Параметрами модели являются  $\lambda_1, \lambda_2, \Lambda, t_0$  и  $N_0$ .

**Результаты и обсуждение.** Для численной проверки предложенных моделей необходимо было найти эксперименты, при которых вводилась бы достаточно большая начальная активность так, что поглощенная доза в конечном итоге становилась бы значительной. В работе И. Василенко и др. приводятся данные однократного введения белым крысам активностей 3,75 мкКи/животное, 18,75 мкКи/животное и 37,75 мкКи/животное. Эксперименты проводились специально для обнаружения изменения кинетики обмена йода в ЩЖ. В каждом из трех экспериментов использовалось по 10 крыс. Были обработаны все три серии данных с использованием как линейной, так и обеих нелинейных моделей. Поиск параметров осуществлялся методом наименьших квадратов.

Скорость выведения  $\lambda_2$  для линейной модели практически является средней величиной между начальной  $\lambda_2$  и конечной  $\lambda_2 + \lambda$  для нелинейной модели, в которой скорость выведения меняется скачком. Параметр  $\lambda$  во всех трех случаях оказался отрицательным. Видно, что для случая введения малой активности (3,75 мкКи/животное) скачок  $\lambda_2$  в два раза меньше, чем для больших активностей, который для них составляет более 25%.

## ТЕХНИЧЕСКОЕ И ПРОГРАММНО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

**Материалы и методы.** Для системного анализа тактики индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии больных тиреотоксикозом необходимо измерительное оборудование для определения величины накопления  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ пациента, способное стабильно работать как с «диагностической» активностью  $^{131}\text{I}$  (300-900 кБк), так и с «терапевтической» (37-740 МБк). Измерения «диагностической» активности  $^{131}\text{I}$  необходимы до проведения лечения радиойодом для определения функциональных особенностей ЩЖ пациента, а измерения «терапевтической» активности  $^{131}\text{I}$  требуются для контроля за дозами, реально поглощенными в ЩЖ больного в ходе радиойодтерапии.

Проблема состоит в следующем. Для измерения «диагностических» активностей существует ряд стандартных приборов типа ГРМ-01Ц (гамматиреорадиометр) или ДСУ (дистанционное стинцилляционное устройство), представляющих собой одноканальные радиометры и широко используемых в медицинской диагностике.

Для измерения «терапевтической» активности стандартных приборов нет. Иногда для снижения скорости счета при измерении больших активностей используют свинцовую пластинку, которую помещают перед детектором, предназначенным для регистрации «диагностического» излучения  $^{131}\text{I}$ . Это позволяет снизить скорость счета, однако неизбежно приводит к увеличению потока рассеянных гамма-квантов и, следовательно, к ухудшению энергетического разрешения прибора.

Был создан радиометр для измерения «диагностической» и «терапевтической» активностей  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ. Радиометр собран из стандартных блоков отечественного производства на базе многоканального анализатора АМА-03-Ф спектрометрического тракта типа «Вектор» с двумя усилителями типа БУИ-ЗК и двумя коллимированными сцинтилляционными блоками детектирования типа БДЭГ-2-22 (для измерения «диагностических» активностей) и 6931-17 (для измерения «терапевтических» активностей), размещенными на штативе типа NZ-268 фирмы «Гамма» (Венгрия). Коллимированные детекторы могут перемещаться с помощью механических приводов по трем координатным осям, что позволяет ориентировать их на необходимую область больного (при измерениях детектор устанавливается на расстоянии 30 см от шеи пациента и нацеливается на область ЩЖ). «Диагностический» детектор снабжен стандартным коллиматором, предназначенным для проведения диагностических исследований в медицинских лабораториях.

Основным требованием, предъявляемым к прибору, было отсутствие просчетов при измерении активности порядка 370 МБк. Для уменьшения перегрузки «терапевтического» детектора коллиматор был сделан так, чтобы частично он перекрывал входную поверхность сцинтиллятора.

Для обработки радиометрических данных был разработан специализированный программный комплекс с удобным интерфейсом для индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии. Программа, функционирующая в операционной среде Windows 95/98, включает в себя математическую обработку радиометрической информации, построение и отображение на экране дисплея кривой накопления-выведения  $^{131}\text{I}$  из ЩЖ пациента. По полученной кривой кинетики йода программа вычисляет  $T_{\text{эфф}}$  ( $T_{\text{эфф}}$  - время, за которое активность  $^{131}\text{I}$ , находящаяся в ЩЖ пациента, уменьшается в два раза) и поглощенную дозу в ЩЖ. По рассчитанной поглощенной дозе, полученной ЩЖ пациента в ходе «диагностических» измерений, программа вычисляет активность радиойода, необходимую для формирования в ЩЖ пациента желаемой лечебной поглощенной дозы. Расчет производится в предположении, что характеры поведения кривых накопления-выведения  $^{131}\text{I}$  при введении «диагностической» и «терапевтической» активностей совпадают. Данное предположение, в общем случае некорректное, но для лечения тиреотоксикоза, когда вводятся сравнительно небольшие активности, оно может использоваться как первое приближение.

Одним из важных достоинств программы является предоставление пользователю-врачу возможности самостоятельно, используя только «мышь», контролировать параметры кривой выведения по графическому изображению функции накопления – выведения. Таким образом, методика индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии больных тиреотоксикозом с учетом всех основных факторов, возможно влияющих на поглощенную дозу в ЩЖ, принятая в отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН, заключается в следующем.

а). «Диагностические» измерения. После введения пациенту диагностической метки («диагностической» активности) с помощью описанного выше радиометра проводятся измерения величины накопления  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ больного. Измерения про-

водятся в течение 4 суток с временными интервалами между измерениями: 4-5 часов после введения радиофармпрепарата, далее один-два раза в сутки. Размеры щитовидной железы пациента измеряются с помощью УЗИ.

б). *Расчетная часть.* На этом этапе с помощью специализированного программного комплекса ДОЗА-1 производится вычисление эффективного периода полувыведения «диагностической» активности  $^{131}\text{I}$  и поглощенной дозы в ЩЖ пациента, сформированной этим количеством радиофармпрепарата. При определении поглощенной дозы подробно учитывается кинетика  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ.

в). *«Терапевтические» измерения.* После введения больному лечебного количества  $^{131}\text{I}$  с помощью радиометра проводятся наблюдения за кинетикой йода (аналогично а)) и вычисляется реальная доза, поглощенная ЩЖ пациента в ходе радиойодтерапии (аналогично б)).

### **РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ОБЩЕНИИ С ПАЦИЕНТАМИ, ПРОШЕДШИМИ КУРС РАДИОЙОДТЕРАПИИ**

Пациент, проходящий курс радионуклидной терапии, может представлять радиационную опасность для медицинского персонала радиологических учреждений, родственников и других лиц из населения, поскольку после введения РФП сам пациент становится источником как ионизирующего излучения, так и радиоактивного загрязнения окружающей среды. В радиологических клиниках такие пациенты находятся на так называемом закрытом режиме в палатах, оснащенных спецвентиляцией и спецканализацией, защитными ширмами, телемониторами, телефонами связи и иным оборудованием, минимизирующим облучение медицинского персонала.

Выписка пациентов осуществляется в соответствии с положениями нормативных документов, регламентирующих радиационную безопасность. Согласно отечественным НРБ-99 вывод больного из радиологического отделения разрешается, если значение мощности дозы гамма-излучения на расстоянии 1 м от него не превышает 3 мкЗв/час. В зарубежных странах действуют менее жесткие нормативы: 20 мкЗв/час - в ряде стран Европы и 7 мР/час - в США. Кроме того, законодательством этих стран допускается амбулаторное лечение тиреотоксикоза, если отсутствуют показания к госпитализации, а в США разрешается пребывание больного вне стационара при введении активностей  $^{131}\text{I}$  менее 1,2 ГБк (33 МКи) и при ином диагнозе заболевания ЩЖ. В настоящее время в НКРЗ США и Канады активно обсуждается протокол амбулаторного лечения больных РЩЖ радиойодом при назначении и более высоких активностей.

Действующие в нашей стране нормативы предопределяют в большинстве случаев продолжительное пребывание пациентов в клинике радиологического профиля (от 3 до 12 дней, иногда до 21 дня) по сравнению с западными клиниками, где пациенты находятся не более 1-3 дней. Столь явное отличие зарубежных нормативов от отечественных объясняется тем, что в системе радиационной безопасности ряда стран предусматриваются типовые рекомендации, даваемые пациентам при выписке, которые регламентируют время его общения с супругами, детьми, беременными женщинами, коллегами по работе, что должно способствовать снижению дозовых нагрузок на окружающих до допустимого предела годовой эффективной дозы в 1 мЗв (в отдельных случаях - 5 мЗв), принятого во всех странах.

Были оценены дозы, которые могут получить родственники и отдельные лица из населения при контакте с пациентами, прошедшими курс радиойодтерапии, вне стен радиологического отделения.

**Материалы и методы.** Были обработаны накопленные в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) РАМН с 1983 по 1999 гг. результаты обследования больных, проходивших радиойодтерапию по поводу тиреотоксикоза и РЩЖ. Архив включает в себя, в частности, данные дозиметрических измерений, которые проводились с целью определения времени вывода пациентов из закрытого режима в соответствии с действующими требованиями. Значение мощности экспозиционной дозы (МЭД) на расстоянии 1 м от пациента и на поверхности тела (фиксировали максимальное значение МЭД в проекции очага накопления РФП) измерялось портативным сцинтилляционным дозиметром ДРГ-05М (Россия), предназначенным для измерения мощности экспозиционной дозы рентгеновского и гамма-излучения. Дозиметрические измерения начинались через 1 сутки (реже 2-3 суток) после введения  $^{131}\text{I}$  и проводились, как правило, ежедневно на протяжении всего срока нахождения пациента на закрытом режиме.

Исследуемый контингент из 220 пациентов, которым в общей сложности было проведено 376 курсов лечения (или, другими словами, назначено радиойодпроцедур) был разделен на 4 группы в зависимости от диагноза заболевания (тиреотоксикоз, рак ЩЖ) и характера примененной радионуклидной процедуры (абляция остаточной ткани ЩЖ, лечение метастазов в легких или в костях).

Все значения МЭД нормировались на величины вводимых активностей  $^{131}\text{I}$ . По результатам измерений каждого пациента был проведен линейный регрессионный анализ между значениями натуральных логарифмов величин МЭД и временем после введения РФП. Из уравнений линейной регрессии были определены эффективные периоды и расчетные величины МЭД через сутки после введения РФП. Совокупность полученных данных позволила провести статистический анализ этих величин, рассмотреть их корреляционные соотношения и рассчитать дозы, которые могут получить окружающие при контакте с пациентом после проведения соответствующей радиойодпроцедуры.

В основу проведенных оценок доз были заложены следующие эпизоды типового сценария социального поведения больного после выписки из радиологического стационара, определяющие продолжительность и характер протекания его контакта с отдельными лицами из населения.

1. Пациент выписывается из радиологического отделения через 3 дня независимо от заболевания и характера примененной радиойодпроцедуры.

2. Сразу после выписки пациент добирается домой в общественном транспорте (автобус, троллейбус, метро) на близком расстоянии (вплотную) или в автомобиле на дистанции 1 м от пассажиров. При переезде на большие расстояния (в поезде, самолете) пациент находится на расстоянии 1 м от окружающих.

3. В рабочее время пациент общается с коллегами 8 часов на расстоянии 1 м.

4. Дома пациент ежедневно контактирует с супругом (-ой) 6 часов в пределах 1 м и в течение ночи (8 часов) на близком расстоянии.

5. Время ежедневного общения с детьми определялось возрастом ребенка: общение с детьми младше 2,5 лет составляет 6 часов на близких расстояниях и 5 часов на расстоянии 1 м; с детьми дошкольного возраста (2,5–7 лет) пациент проводит 4 часа ежедневно как рядом с ребенком, так и на расстоянии 1 м от него; дети школьного возраста 7–11 лет находятся в течение 2 часов на близком расстоянии и 4 часов в пределах 1 м от родителя-пациента.

6. Пациент, проживая с другими родственниками в одной комнате, находится от них на расстоянии порядка 2 м не менее 15 часов в сутки.

Время, в течение которого пациенту следует ограничить общение с окружающими его людьми, определялось исходя из того, что получаемые лицами из населения дозы не



должны превышать 1 мЗв в год, и в течение года пациент проходит только один курс терапии  $^{131}\text{I}$ .

**Результаты.** Линейный регрессионный анализ данных дозиметрических измерений показал, что изменение во времени значений мощности дозы поля гамма-излучения каждого пациента, приведенные к единичной введенной активности радиофармпрепарата (РФП), уже через сутки после введения можно описать экспоненциальной функцией.

Полученные данные позволяют оценить дозы, которые могут получить лица из населения при контакте с пациентами за пределами радиологического стационара. Дозы рассчитывались для расстояний и времен, соответствующих эпизодам сценария и характеру заболевания. При этом предполагалось, что вводятся типичные для терапевтических процедур клиники МРНЦ активности  $^{131}\text{I}$ . В табл. 2 представлены средние дозы облучения отдельных лиц из населения от пациентов рассматриваемых групп. Дозы, которые могут получить коллеги по работе и взрослые родственники пациентов, проживающие с ним в одной комнате, практически, не превышают годовой предел дозы. В то же время супруги пациентов и их дети подвержены риску облучения дозой существенно выше 1 мЗв в год.

Дозы облучения родственников пациентов, проходивших курс лечения  $^{131}\text{I}$  по поводу РЩЖ, ниже, чем у родственников пациентов с тиреотоксикозом. Это можно объяснить меньшим накоплением РФП в остатках ЩЖ или метастазах по сравнению с увеличенной ЩЖ при тиреотоксикозе и более быстрым выведением  $^{131}\text{I}$  из организма. Сравнение данных по группе больных с РЩЖ показало, что наибольшую опасность для окружающих могут представлять пациенты, у которых радиойодтерапия проводится с целью аблации остаточной ткани ЩЖ.

Полученную информацию можно рассматривать как профилактические или радиационно-гигиенические рекомендации (инструкцию поведения) для пациентов, прошедших курс радиойодтерапии. Согласно нашим оценкам, в день выписки (через 3 дня после введения радиойодпрепарата) пациент может передвигаться в общественном транспорте (автобусе, метро, электричке) на близких расстояниях от пассажиров, а также в самолете, поезде или легковом автомобиле на расстоянии 1 м от окружающих без существенных ограничений. В этот же день пациент может возобновить контакты с коллегами по работе. Таким образом, прерывание трудовой деятельности или обучения пациента в ходе лечения может носить непродолжительный характер. В подавляющем большинстве случаев пациентам не требуется и проживания в отдельной комнате. В целях радиационной безопасности поведение пациента в отношении супругов и детей следует регламентировать.

Таблица 1

**Доза в мЗв, которую могут получить окружающие при общении с пациентом после выписки**

Радионуклидная процедура	Группы	Активность (МБк)	Коллеги	Родственники	Супруги	Дети		
						До 2,5 лет	от 2,5 до 7 лет	от 7 до 11 лет
Лечение тиреотоксикоза	A	185	0,38	0,18	38,8	29,2	19,5	9,8
Лечение РЩЖ, аблация	B	2590	0,16	0,07	7,4	5,6	3,7	1,9
		3700	0,22	0,10	10,6	7,9	5,3	2,7
Лечение РЩЖ с метастазами в легкие	C	2590	0,02	0,01	1,1	0,8	0,5	0,3
		3700	0,03	0,02	1,5	1,1	0,7	0,4

Такие рекомендации как ограничение времени общения на близких расстояниях - с супругом (ребенком) спать раздельно в течение ночи, не держать маленького ребенка на руках и т.д. - являются приемлемыми и практикуются во многих странах во избежание длительного пребывания пациентов в клиниках.

По данным настоящего исследования в случае несоблюдения рекомендаций отличие максимально возможных доз от средних для лиц из населения, общающихся с пациентом, после лечения тиреотоксикоза может достигать 3 раз, радиойодаблации - 25, лечения РЩЖ с метастазами в легкие -10 и метастазами в кости - 35 раз даже при введении стандартных для соответствующей радиойодпроцедуры активностей. Очевидно, что единые рекомендации для пациента, обеспечивающие не превышение годового предела дозы на население, должны быть или очень консервативными или индивидуальными. В последнем случае необходимо учитывать реальные изменения значений мощности дозы во времени на различных расстояниях от пациента при проведении курса радиойодтерапии, а также состав семьи, удаленность места проживания от клиники, жилищные условия и другие социальные факторы.

С этой целью разработана программа для персональных компьютеров (ПК), функционирующая в операционной системе Windows (95/98), с удобным для пользователя интерфейсом, который позволяет для каждого больного, проходящего курс радиойодтерапии, рассчитать и распечатать в виде памятки для пациента рекомендации по временным ограничениям его общения с окружающими после выписки с учетом индивидуальных особенностей. При снижении мощности дозы на расстоянии 1 м от пациента до 3 мкЗв/час оператор (врач-радиолог или дозиметрист) вносит в ПК значения мощности дозы вплотную и на расстоянии 1 м для каждого дня измерений. Аппроксимация изменения значений мощности дозы во времени одноэкспоненциальной функцией проводится под контролем оператора. По его команде производится расчет рекомендаций по временным ограничениям согласно типовому сценарию поведения пациента в обществе. При необходимости предусмотрена возможность изменения параметров эпизодов сценария (например, планируемое количество курсов лечения за год или существенное отличие условий проживания с родственниками). По полученным данным и с учетом клинических показаний принимается решение о выводе больного с закрытого режима и выписке его из стационара и вручается памятка - распечатка рекомендаций.

Практика показала, что норматив 3 мкЗв/час, предусмотренный НРБ-99, очень консервативен в случае введения временных ограничений пациенту вместе спать и носить маленького ребенка на руках. Общение пациента с близкими при соблюдении этих условий не приводит к переоблучению последних и при более высокой норме. В то же время при выписке по достижении мощности дозы ниже 3 мкЗв/час возможно переоблучение больше годового предела дозы 1 мЗв детей и супруга(ги) пациента, если не предусматривать этих ограничений. Обязательное введение рекомендаций по социальному поведению пациента позволяет поставить вопрос о пересмотре неоправданно жесткого норматива 3 мкЗв/час, предусмотренного НРБ-99, в сторону его увеличения.

Принятие новых норм и рекомендаций будет способствовать более широкому внедрению методов радионуклидной терапии в практику отечественного здравоохранения, снизит стоимость лечения и психологические нагрузки на больного из-за менее продолжительного пребывания на закрытом режиме и позволит в ряде случаев применять амбулаторное лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре кратко изложены итоги многолетних исследований, целью которых являлось физическое обоснование радиойодтерапии болезней щитовидной железы – тиреотоксикоза и рака щитовидной железы с метастазами. Результаты этих исследований в совокупности с анализом клинической практики позволили обосновать метод дозиметрического планирования радиойодтерапии, позволяющий индивидуализировать лечение. Метод обеспечивает повышение качества лечения – более точное определение вводимой каждому пациенту активности радиойода, сокращение срока пребывания пациентов в клинике, что, в свою очередь, обуславливает значительный экономический и социальный эффекты.

Разработанные методики, алгоритмы, технические средства используются в клинической практике МРНЦ РАМН при лечении тиреотоксикоза и рака щитовидной железы.

## Литература

1. Ситникова Е.А., Капчигашев С.Д., Колесов В.В., Матусевич Е.С. Расчет дозовых коэффициентов в щитовидной железе для изотопов I-131, I-132, I-133 // Известия вузов. Ядерная энергетика. – 1997. - № 6. - С. 20.
2. Матусевич Е.С., Розиев Р.А., Шишканов Н.Г., Лянной Н.Н., Милешин О.А., Кленов А.Я., Алян А.С. Решение технических и методических проблем при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии диффузно-токсического зоба. // Медицинская физика. Часть 3. Ядерная медицина. – 2001. - №11. - С. 24.
3. Тимохина О.В., Степина Е.В., Розиев Р.А., Дроздовский Б.Я. Анализ эффективности радиойодтерапии больных раком щитовидной железы с метастазами в кости: дозиметрический подход // Медицинская физика. Часть 3. Ядерная медицина. – 2001. - №11. - С. 30.
4. Шишканов Н.Г., Бакун Ю.М., Розиев Р.А., Матусевич Е.С., Кленов А.Я., Милешин О.А., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. О радиационной безопасности населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиойодтерапии // Медицинская физика. Часть 3. Ядерная медицина. – 2001. - №11. - С. 31.
5. Алян А.С., Розиев Р.А. Применение  $^{131}\text{I}$  для лечения диффузного токсического зоба // Известия вузов. Ядерная энергетика. – 2000. - №2. – С. 127-133.
6. Бакун Ю.М., Розиев Р.А., Шишканов Н.Г. Радиойодтерапия диффузного токсического зоба. Дозиметрическое планирование. Обзор литературы: Отчет ОИАТЭ, 2000.
7. Бакун Ю.М. и др. Программный комплекс «Doza-2»: Тр. конф. «Радиология-2000» (Москва 13-16 июня 2000 г.). - М.: МОРАГ-ЭКСПО, 2000. - С. 59.
8. Колесов В.В., Матусевич Е.С., Ставинский В.С., Розиев Р.А. Математическое моделирование активности радиойода в щитовидной железе // Радиобиология (в печати).
9. Бакун Ю.М., Алян А.С., Лянной Н.Н., Матусевич Е.С., Шишканов Н.Г., Розиев Р.А. Разработка технико-методических средств для радиометрических исследований и дозиметрического планирования радиойодтерапии // Известия вузов. Ядерная энергетика. – 2001. - №3. - С. 91.
10. Алян А.С., Розиев Р.А. Радиотерапия диффузного токсического зоба: дозиметрические аспекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. - Т. 46. - № 2. - С. 53.

Поступила в редакцию 24.12.2001

detector location has been simulated. FA areas controlled by one gamma-detector are identified. This article can be used as basis for selecting an optimal configuration of gamma-detectors, when various technological tasks associated with spent fuel burnup estimation need to be solved.

**УДК 621.039.5: 621.311.25**

*Regulation of PWR Type Nuclear Power Plants by Changing Productivity of Primary Coolant Pumps \ Ali Basharat, I.I. Locshakov; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 8 pages, 6 illustrations. – References, 14 titles.*

The regulation of nuclear power plants with pressurized water reactors (PWR) type, based on the coordinated change of coolant flow rate through the first loop (CFRFL) during change of reactor power is considered. It is suggested to change CFRFL by changing frequency of the electric supply to primary coolant pumps (PCP). It has been shown, that the change of productivity of PCP essentially reduces the variations of reactor parameters from their nominal values during regulation of PWR type nuclear power plants, and lowers the power consumption by PCP at decreasing the power of the energy unit. The realization of such method of change of CFRFL essentially will increase the service life of the equipment by reducing the thermo-cyclic stresses in metallic structures. It has been shown, that such way of regulation by changing productivity of PCP provides the most favorable conditions of operation for the equipment of first and second loops, in comparison with the constant CFRFL or with the switching-off PCP to change CFRFL.

**УДК 371: 658**

*Concept of Realization Integrated Multimedia Distance Educating System SYDNEY in Industry \ N.D. Khatkov, U.A. Pavlichenko; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 6 pages, 3 illustrations. – References, 4 titles.*

Constant support determined professional level of specialists of enterprise particularly it is important on that dangerous production, where high requirements to the level of forming a personnel, where one unwary mistake because of incompetence can bring about disastrous consequences, where must be brought up careful attitude to the surround ambience. It can be marketed to the account of using the remote educational technologies. Particularity of using the similar technologies on the enterprise is a minimum participation of teacher in the scholastic process and maximum personalization of educating courses to the account of broad using the multimedia facilities. One of the possible variants of remote educating system choice for the enterprise can become multimedia system choice as with educating a real-time through the network internet, so and without its participation's in the real scholastic process. The Most-favored in conditions of acting enterprise turns out to be an using the educating systems, in which network internet is used for the support of process of educating only, but methodical material is located in local network of enterprise or on the separate computer. On the example several system desk sides Sydney, which possesses not only similar characteristics, as well as facilities, revealing individual particularities, presented advantages and similar system possibilities in conditions of acting enterprise.

**УДК 615.849.2: 616.4**

*Physical Background of the Radionuclide Diagnostics and Therapy \ E.S. Matusevich, R.A. Roziev; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 11 pages, 1 table, 2 illustrations. – References, 10 titles.*

In order to provide the radioiodine therapy, which is the most effective method of such thyroid sickness treatment as the thyrotoxicosis and thyroid cancer, the following was considered. The methods of the normalization of the diagnostic and therapeutic activity of  $^{131}\text{I}$ . The mathematical model, which describes the  $^{131}\text{I}$  activity in the thyroid. The method of the dosimetric planning of the radioiodine procedures. The software for estimation the population irradiation doses from the patients, which have passed the radioiodine therapy course. The experimental facility for the determi-

nation of the absorbed dose in the thyroid. The thyroid dose coefficient calculations for the  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$  and  $^{133}\text{I}$ . The proposed models and methods are based on the data obtained during the analysis of the case histories of about 400 patients, which have passed the radioiodine therapy course.

#### **УДК 519.7: 621.039.643**

*Automodelling solutions of two-temperature magnetohydrodynamics equations \ P.P. Volosevich, E.I. Levanov; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 10 pages. – References, 20 titles.*

The equations of two-temperature magnetohydrodynamics are essential in mathematical simulation of some actual problems of plasma physics. The analysis of automodelling solutions of two-temperature magnetohydrodynamics equations including electrons thermoconductivity, electron-ion relaxation and electroconductivity is given in the article.

#### **УДК 519.7: 621.039.51**

*Mathematical simulation and numerical experiment for nuclear-physics researches \ V.I. Saveliev; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 14 pages, 8 illustrations. – References, 12 titles.*

Some aspects of creation of systems for mathematical simulation and analysis of large-scale nuclear-physics experiments are given in this work. The questions of systems solution of hardware choices, algorithms and structure of software are considered in details. There is also considered the specific example of experiment – HERA-B which permits to demonstrate the main tendencies of creation of system for mathematical simulation and analysis at the modern stage.

#### **УДК 519.7: 539.1.03**

*Simulation of transition radiation for periodical and spatial distributed structures \ S.J. Aplin, V.I. Saveliev; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2002. – 12 pages, 8 illustrations. – References, 12 titles.*

The mathematical model for description of transition radiation appearing when charged particle crosses the border of two mediums with different dielectric properties is given in the article. This model can be applied for investigation of transition radiation from moving charged particles in periodical ultra dense mediums – intranuclear arias.