

И. Н. Бекман

РАДИОХИМИЯ
Том VII

**РАДИАЦИОННАЯ И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА:
ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Учебное пособие



Москва

ОНТОПРИНТ
СДЕЛАНО - СЕЛЗАННО

2012

УДК 539.16
ББК 24.13
Б42

Бекман Игорь Николаевич – доктор химических наук, профессор кафедры радиохимии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; заслуженный профессор МГУ

Редакторы: Бекман Э.М. и Полонская-Буслаева О.А.
Б-42

Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том 7:.

Учебное пособие / И.Н.Бекман.- МО, Щёлково: Издатель Мархотин П.Ю. 2012.- 400 с
ISBN 978-5-905722-05-9

«Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты» – седьмая часть учебного пособия «Радиохимия». В книге рассмотрены вопросы использования радионуклидов и связанных с ними ионизирующих излучений в медицине для целей диагностики, терапии и хирургии. В первой части приведены сведения по явлениям радиоактивности, ядерным реакциям, особенностям взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, способам измерения ионизирующего излучения, правилам работы с радионуклидами и воздействию ионизирующего излучения на биологические объекты. Вторая часть посвящена методам радиационной диагностики (планарная рентгенография и компьютерная томография) и терапии (рентгено-, гамма и адронная терапии; радиохирургия; брахитерапия). В третьей части приведены методы радионуклидной диагностики (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная томография; радиоиммунный анализ; кинетические методы) и терапии. Обсуждены методы генерации короткоживущих радиоактивных изотопов и методы синтеза меченных радионуклидами лекарственных препаратов, аппаратура, а также методики, используемые в радиационной и ядерной медицине. Особенности методик иллюстрируются на примерах диагностики и терапии различных болезней.

Пособие может быть полезно студентам и аспирантам химических, физических и медицинских вузов, исследователям, работающим с радиоактивными веществами, и всем интересующимся изотопами, ионизирующими излучениями и методами их использования в медицине.

УДК 539.16
ББК 24.13

ISBN...978-5-905722-05-09

© Бекман И.Н., 2012

ПРЕДИСЛОВИЕ

«Радиоактивность и радиация» – седьмая, последняя часть учебного пособия «Радиохимия», состоящего из семи томов: 1. Радиоактивность и радиация, 2. Радиоактивные элементы, 3. Фундаментальная радиохимия, 4. Ядерная индустрия и промышленная радиохимия, 5. Прикладная радиохимия, 6. Экологическая радиохимия и радиоэкология, 7. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты.

С точки зрения университетского образовательного процесса, пособие «Радиационная и ядерная медицина» – часть программы подготовки химиков в области медицинской химии и медицинской радиохимии. Однако книгу можно использовать вне всякой связи с каким-либо учебным процессом, и рекомендовать её всем интересующимся применением радионуклидов для диагностики болезней и борьбы с ними.

В отличие от традиционных учебников по ядерной медицине, написанных либо физиками для физиков, либо врачами для врачей, данная книга написана химиком для химиков, а также для читателей любых других профессий, хотя бы ориентировочно владеющих информацией об изотопах и радиации. Основное внимание здесь уделено идеологии и методам использования радионуклидов и связанных с ними излучений для целей медицинской диагностики и терапии.

В книге рассмотрена радионуклидная диагностика и терапия, рентгеновская компьютерная и позитронная томографии, лучевая диагностика и радиационная терапия, радиохирurgia, т.е. все направления медицины, в которых используется явление радиоактивности и ионизирующие излучения. В начале учебника даны некоторые справочные материалы по радиоактивности, ядерным реакциям, свойствам ионизирующих излучений, дозиметрии в различных сферах ядерной медицины и биологическому действию радиации. Описаны способы измерений ионизирующего излучения с акцентом на получение изображений радиационных полей.

Данное учебное пособие может быть использовано для подготовки специалистов по теме: «Радиоактивные изотопы и излучения в химии, биологии, экологии, медицине и технике». Курс полезен для студентов и аспирантов, специализирующихся в области синтеза радиофармпрепаратов, радиологии, медицинской физики и медицинской радиохимии.

Учебное пособие написано по материалам лекций, много лет читаемых на кафедре радиохимии химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова.

*__*__*

Автор выражает благодарность Бекман Э.М., Бунцевой И.М. и Полонской-Буслаевой О.А. за постоянную помощь и поддержку.

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина — раздел медицинской радиологии, использующий радионуклиды и ионизирующие излучения для исследования функционального и морфологического состояния организма, а также для лечения заболеваний человека.

Ядерная медицина возникла и развивается на стыке физики, химии (в том числе радиохимии, биохимии и иммунохимии), биологии (в том числе — молекулярной биологии) и клинической медицины.

В настоящее время в медицинской практике для диагностики и лечения различных заболеваний используются разнообразные радиоактивные изотопы и источники ионизирующих излучений. Для этих целей были разработаны рентгеновские аппараты, мощные гамма-терапевтические установки, ускорители электронов, протонов и других элементарных частиц, синтезированы радиоактивные изотопы — источники ионизирующих излучений различного типа, радионуклиды медицинского назначения и меченные ими вещества — радиофармпрепараты.

В медицине нашли применение как корпускулярная (электроны, протоны, нейтроны, ускоренные ионы), так и электромагнитная (рентгеновское излучение, γ -лучи) радиация.

В клинике диагностика и лечение пациентов проводится как закрытыми, так и открытыми источниками излучения. Закрытые источники используются в радиационной диагностике (рентгеноскопия, просвечивающая рентгенография, компьютерная рентгеновская томография), в радиационной терапии (гамма- и рентгеновская терапия; электронная, протонная, нейтронная, ионная (адронная) терапия; внутриволостная терапия; брахитерапия) и в лучевой хирургии (установки типа «гамма-нож»). Открытые источники применяются в радионуклидной диагностике (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная томография) и в радионуклидной терапии (альфа- и бета-терапия, терапия с помощью излучателей оже-электронов и электронов конверсии, радиоиммунная терапия и др.).

Методы радиохирургии уничтожают злокачественные опухоли с помощью таких автоматизированных систем, как гамма-, кибер- и икс-нож.

В ядерной медицине радионуклиды используются для диагностики или терапии в составе радиофармпрепаратов, производимых в специальных радиохимических лабораториях, позволяющих осуществлять направленный синтез меченых соединений.

Прежде чем переходить к основному материалу, дадим определения некоторым важным понятиям, используемым в данном пособии.

Брахитерапия, контактная лучевая терапия — вид радиотерапии, при которой источник излучения вводится внутрь поражённого органа. Метод позволяет подвести максимальную дозу радиации непосредственно на опухолевый очаг при минимизации воздействия на критические органы и смежные ткани.

Диагноз — заключение о сущности болезни и состоянии пациента, выраженное в принятой медицинской терминологии и основанное на всестороннем систематическом изучении пациента.

Диагностика — учение о методах и принципах распознавания болезней и постановки диагноза. Осуществляется либо внешним осмотром, либо при помощи диагностической аппаратуры, либо диагностической программы.

Диагностика функциональная — раздел диагностики, посвящённый объективной оценке, обнаружению отклонений и установлению степени нарушений функции различных органов и физиологических систем организма на основе измерения физических, химических или иных показателей их деятельности с помощью инструментальных или лабораторных методов исследования.

Диагностика радиоизотопная — раздел радиологии, включающий распознавание патологических изменений в организме с помощью радиоактивных изотопов и меченых ими соединений.

Корпускулярная терапия — лучевая терапия с использованием потоков частиц (электронов, тяжёлых заряженных частиц, нейтронов, пи мезонов).

Лучевая диагностика — использование магнитных полей, звуковых волн или ионизирующего излучения, как правило, в сочетании с компьютером, для изображения тех или иных структур организма.

Лучевая терапия — применение ионизирующих излучений с лечебной целью. Источниками излучений служат генерирующие их устройства и радиоактивные препараты. Включает альфа-, бета-, гамма-, рентгенотерапию и др.

Нейтрон-захватная терапия — метод лечения рака с использованием ядерных реакций, возникающих между элементами, целенаправленно введенными в опухоль (стабильные изотопы бора, гадолиния, кадмия и др.) и тепловыми нейтронами. Генерируемое в результате реакций излучение поражает опухолевые клетки.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография — техника томографии, использующей рентгеновские лучи. Близка к сцинтиграфии, но может формировать трёхмерные изображения.

Позитронно-эмиссионная томография — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека или животного. Метод основан на регистрации пары γ -квантов, возникающих при аннигиляции позитронов. Позитроны возникают при β^+ -распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится в организм перед исследованием.

Протонная терапия — один из видов корпускулярной терапии, которая использует протоны для облучения больной ткани (наиболее часто при терапии онкологических заболеваний).

Радиационная медицина — раздел медицины, посвященный изучению влияния ионизирующего излучения на организм человека, проблемам диагностики, лечения и профилактики заболеваний, которые вызваны действием ионизирующего излучения. Радиационная медицина образовалась на стыке физики, химии, биологии и медицины.

Радиобиология — наука, изучающая действие ионизирующих излучений на растительные и животные организмы, а также на всю биосферу.

Радиоиммунная терапия — направление лечения, при котором радиоактивная молекула прикрепляется в моноклональному антителу. Это позволяет проводить лучевую терапию непосредственно в опухоли.

Радиоиммунный анализ — метод количественного определения биологически активных веществ (гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и др.) *in vitro* в биологических жидкостях, основанный на конкурентном связывании анализируемых нерадиоактивных и аналогичных им радиоактивных веществ со специфическими связывающими системами, с последующим детектированием излучений.

Радиология — научная дисциплина, предмет изучения которой — теория и практика использования источников ионизирующих излучений для диагностики и лечения заболеваний, а также биологическое действие ионизирующих излучений.

Радиология интервенционная — раздел медицинской радиологии, разрабатывающий научные основы и клиническое применение лечебных и диагностических манипуляций, осуществляемых под контролем лучевого исследования.

Радионуклидная диагностика – лучевое исследование, основанное на использовании радиоактивных изотопов или соединений, меченных радионуклидами (радиофармпрепаратов).

Радиотерапия, лучевая терапия – метод лечения ионизирующей радиацией (рентгеновским, гамма-излучением, бета-излучением, нейтронным излучением, пучками элементарных частиц, генерируемых на ускорителе). Применяется в основном для лечения злокачественных опухолей.

Радиотоксикология – раздел токсикологии, изучающий токсикологические свойства радионуклидов и вызываемые ими патологические изменения в организме животных и человека с целью изыскания средств ограничения их всасывания, ускорения выведения и лечения производимых ими радиационных поражений.

Радиофармацевтические препараты (радиофармпрепараты, РФП) – диагностические и лечебные средства, неотъемлемой частью которых является радионуклид. Радиофармпрепарат – это химическое соединение, в состав которого входит радиоактивная метка, способное включаться в естественный метаболизм при его введении в организм.

Радиохирургия или стереотаксическая радиохирургия – медицинская процедура, состоящая в однократном облучении высокой дозой ионизирующего излучения доброкачественных и злокачественных опухолей, и др. патологических очагов с целью их уничтожения или приостановки их функционирования.

Рентгенография – метод исследования внутренней структуры объектов путём их проекции рентгеновскими лучами на фотопленку или матрицу детекторов излучений. Метод основан на получении проекционного изображения анатомических структур организма посредством прохождения через них рентгеновских лучей и регистрации степени ослабления рентгеновского излучения.

Рентгенодиагностика – метод распознавания заболеваний при помощи рентгеновских лучей.

Рентгенология – раздел радиологии, изучающий воздействие на живой организм рентгеновского излучения, возникающие от этого заболевания и патологические состояния, их лечение и профилактику, методы диагностики и методы лечения заболеваний с помощью рентгеновских лучей.

Рентгеноскопия – метод рентгенологического исследования, при котором изображение объекта получают на светящемся (флуоресцентном) экране.

Рентгенотерапия – раздел лучевой терапии, включающий теорию и практику лечебного применения рентгеновских лучей.

Сцинтиграфия – метод функциональной визуализации, заключающийся во введении в организм радиоактивных изотопов и получении изображения путём регистрации испускаемого ими излучения.

Таргетная терапия (от английского слова target – мишень) – современная терапия онкологических заболеваний с использованием препаратов молекулярно-направленного действия (воздействия на компоненты опухоли (белки, рецепторы, гены), имеющие "критическое" значение для развития новообразования

Терапия – лечение, оздоровление, лекарство: 1) Терапия – раздел медицины, содержащий сведения о внутренних заболеваниях и их лечении; 2) Терапия – лечение консервативными (нехирургическими) методами.

Томография – метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта посредством многократного его просвечивания каким-либо видом излучения в различных пересекающихся направлениях (т.н. сканирующее просвечивание).

Томография медицинская – метод использования рентгеновских лучей или ультразвуковых волн для получения снимков анатомических структур, расположенных внутри тела человека; при этом получается чёткое изображение зоны интереса, в то время как изображения всех других зон затемняются. Получаемая в результате рентгенограмма называется томограммой.

Томография компьютерная в медицине – направление в диагностической рентгенологии, предназначенное для обследования мягких тканей тела путём послойной регистрации на рентгеновском сканере с последующим объединением в объёмное изображение изучаемого объекта.

Флюорография – рентгенологическое исследование организма с проекцией нужного изображения на флуоресцентный экран с последующим фотографированием этого изображения.

Хирургия – область медицины, изучающая острые и хронические заболевания, которые лечатся при помощи оперативного (хирургического) вмешательства.

Ядерная медицина – направление медицины, использующее радиоактивные вещества и ионизирующие излучения для диагностики и терапии в различных областях медицины. Особенность её методов – функциональность. Сцинтиграммы и томограммы отражают физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в организме. Это достигается использованием радиофармпрепаратов, способных накапливаться в определенных морфологических структурах. Методы ядерной медицины отражают динамику протекающих в органе физиологических или биохимических процессов, т.е. выявляют отклонения от нормы на ранних стадиях и точно локализуют патологию.

1. ИСТОРИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

1.1. Ионизирующие излучения

Эра использования ионизирующих излучений началась с открытия рентгеновского излучения в экспериментах с трубкой Крукса, газовым разрядом и катодными лучами.

Немецкий ученый Вильгельм К. Рентген, занимался изучением катодных лучей, работая с трубкой Гитторфа. 8.11.1895 Рентген обнаружил свечение экрана, покрытого гексацианооплатином бария, $\text{BaPt}(\text{CN})_6$. Поскольку экран находился от источника излучения на значительном расстоянии, а трубка была покрыта светонепроницаемым кожухом, то Рентген предположил, что свечение экрана вызвано высокоэнергетическими невидимыми лучами. Он назвал их X-лучами (в Германии, в России и в некоторых других странах, они теперь называются рентгеновскими). Широкому признанию открытия Рентгена способствовало получение им изображений различных предметов на фотопластинках в рентгеновских лучах. Первое сообщение Рентгена «О новом виде лучей» было опубликовано в январе 1896 г.

20.01.1896 Анри Пуанкаре на заседании Парижской Академии рассказал об открытии новых лучей и высказал предположение, что рентгеновское излучение связано с флуоресценцией и, возможно, возникает всегда в люминесцирующих веществах и никакой катодной трубки для получения X-лучей не надо. В феврале-марте 1896 года эту гипотезу проверил французский физик Анри Беккерель. Он использовал фотографическое действие через чёрную бумагу активированных солнечным светом кристаллов соли урана. На первом этапе эксперименты подтвердили гипотезу Пуанкаре, но вскоре Беккерель открыл, что урановая соль даже без воздействия солнечного света обладает свойством испускать излучение, проходящее через чёрную бумагу.

Излучение, обнаруженное Беккерелем, назвали сначала беккерелевыми лучами – по аналогии с рентгеновскими. Однако оказалось, что новое излучение состоит из трёх видов, которые по предложению Э. Резерфорда стали именовать α -, β - и γ -излучениями. Альфа-излучение – поток положительных ионов гелия-4, β -излучение – поток электронов (электроны открыты в 1897 г. Э. Вихертом и Дж.Дж.Томсоном), а γ -излучение – электромагнитное излучение, аналогичное рентгеновскому, но с большей энергией – поток фотонов (понятие фотона введено М. Планком в 1901 г., статус частицы фотон получил в 1905 г. в рамках теории относительности А. Эйнштейна).

Протон как элементарную частицу в 1919 г. открыл Э.Резерфорд, а в 1932 г. Дж. Чедвик открыл нейтрон. В 1932 г. А. Андерсон обнаружил в космических лучах позитрон (e^+) – частицу с массой электрона, но с положительным электрическим зарядом (существование позитрона было теоретически предсказано П. Дираком в 1928 г.).

Таким образом, в первой трети 20-го века были открыты все элементарные частицы и все виды ионизирующих излучений, представляющие интерес для современной ядерной медицины.

1.2 Биологическое действие ионизирующих излучений

Парацельс в середине 16-го века описал заболевание горняков («Шнеебергская лёгочная болезнь»), которое в 20-ом веке было идентифицировано, как рак лёгких, и объяснено воздействием ионизирующего излучения радиоактивного газа радона-222 и короткоживущих продуктов его распада, накапливающихся в воздухе урановых рудников.

Непосредственное действие ионизирующей радиации на биологические объекты было обнаружено в 1895 г., когда помощник Рентгена В. Груббе получил радиационный ожог рук при работе с рентгеновскими лучами. В 1900 г. Гизель и Вальхоф указали на физиологическое действие радиации, испускаемой радием.

В начале 20-го века Е.С.Лондон изучил действие γ -излучения радия на ферменты, токсины и различные ткани животных объектов и показал высокую чувствительность к облучению кроветворной системы и половых желез. Ему же принадлежит монография по радиобиологии «Радий в биологии и медицине» (1911). Г.Хейнеке обнаружил, что облучение не только воздействует на кожу, но и вызывает поражение внутренних органов и тканей и может привести к гибели живых организмов. В 1911 г. Беккерель, проносивший весь день пробирку с радием в жилетном кармане, получил радиационный ожог кожи. Он рассказал об этом П. Кюри, тот в течение десяти часов носил привязанную к предплечью пробирку с радием. Через несколько дней у него наблюдалось покраснение, перешедшее в язву, от которой он страдал два месяца. Л. Мату (ассистент Беккереля) первым сообщил, что радиоактивные излучения ускоряют прорастание семян. Вскоре обнаружили целительные свойства излучения: радий помогал при раке и волчанке. С 1896 г. началось применение рентгеновских лучей в лечении кожных заболеваний, а затем для лечения злокачественных опухолей.

Сведения о вредном действии радиации продолжали накапливаться: в 1896 г. – о дерматитах у лиц, подвергавшихся частому облучению, а в 1902 г. – о лучевом раке кожи. В 1903 г. Г. Хейнеке обнаружил опустошение кроветворной ткани у животных, погибших в результате облучения. В 1907 г. было уже 7 случаев смерти людей от ионизирующей радиации. В последующие годы обнаруживаются лучевые изменения различных биохимических процессов: нарушения активности ферментов в органах и тканях, появление токсических веществ в крови. В 1906 г. И. Бергонье и Л. Трибондо обнаружили, что ионизирующее излучение оказывает тем большее повреждающее действие на клетки, чем интенсивнее те делятся. По мере накопления фактов становилось ясным, что ионизирующие излучения способны вызывать повреждения и гибель любого биологического объекта, любой биологической системы. В 1925 г. доказана важная роль биохимических процессов в развитии лучевого поражения.

Первые этапы знакомства с действием рентгеновских лучей были сопряжены с жертвами среди врачей-рентгенологов, рентгенотехников, физиков и других специалистов. Уже в 1897 г. стало известно о 23 случаях лучевых поражений кожи. В 1900 г. зарегистрирован случай лейкемии, а в 1902 г. описан профессиональный рак кожи у рентгенотехника, подвергавшегося действию рентгеновского излучения. Всего в первые десятилетия развития рентгенологии погибло от профессионального рака около 200 рентгенологов.

В 1922 г. Ф.Дессауэр предложил теорию о вероятности случайных попаданий порций энергии излучения в мишени – жизненно важные структуры клеток. Затем на дрозофилах был открыт эффект радиационного мутагенеза, проявляющийся не только в повреждении генома, но и в образовании необратимых изменений, передающихся по наследству. Так была доказана высокая радиочувствительность делящихся клеток, ядра клетки, молекулы ДНК, а также возникновение мутаций под влиянием облучения.

В 1945 г. впервые было применено ядерное оружие. Наблюдения за людьми, выжившими после атомной бомбардировки, дали важную информацию о немедленных радиационных поражениях и более поздних эффектах воздействия ионизирующих излучений. Разработка методов диагностики, профилактики и лечения острой лучевой болезни и радиационных поражений стали практическими задачами радиобиологических исследований. Активное развитие радиологии как науки произошло в эпоху испытаний в атмосфере ядерного оружия. Большое значение имел анализ последствий аварий на предприятиях ядерного топливного цикла, особенно – аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

В 1955 г. при ООН создан специальный Научный комитет по изучению действия атомной радиации на человека – НКДАР. Этот комитет собрал и обобщил огромный фактический материал по поражающему действию атомной радиации на человека.

Изучение прямого и косвенного действия радиации привело к обнаружению эффекта радиомодификации. Появилась возможность целенаправленного изменения чувствительности тканей к облучению. Применение различных радиомодификаторов с одной стороны позволило повысить эффективность облучения злокачественных опухолей, а с другой – увеличить защиту здоровых тканей.

1.3 Лучевая диагностика

Успехи лучевой диагностики и ядерной медицины связаны с созданием систем визуализации радиационных полей.

Практически за все время своего развития врачи были вынуждены ставить диагнозы заболеваний, не заглядывая внутрь человека (за исключением случаев исследовательской хирургии). Открытие рентгеновских лучей позволило получать «теневые» изображения органов человека. Метод диагностической рентгенографии в течение первой половины 20-го века медленно совершенствовался, до тех пор, пока в начале 1960-х годов не была создана рентгеновская компьютерная томография. После этого было создано много типов аппаратов, работающих на различных физических принципах (ультразвук, магнитный резонанс, позитронная томография и др.) которые позволили изучать состояние внутренних органов человека по изображениям полей излучений.

Сразу после открытия (конец 1885 г.), рентгеновские лучи стали предметом пристального внимания учёных. Интерес был обусловлен уникальным свойством нового излучения – проникать через сравнительно плотное вещество. Два факта: затемнение фотопластинки под действием ионизирующего излучения и формирование на фотопластинке изображения костного скелета при прохождении рентгеновского излучения через

ткани кисти руки привели к созданию первого в мире метода медицинской визуализации.

Практически сразу стали очевидны перспективы рентгеновской диагностики. Во многих странах появились специалисты – рентгенологи. В больницах появились рентгеновские отделения и кабинеты, возникли научные общества рентгенологов, на медицинских факультетах университетов организовались соответствующие кафедры.



Рис. 1. Рентгенограммы раненных конечностей.

В начале 20-го века начали развиваться два основных варианта метода рентгенографического исследования – рентгеноскопия и рентгенография. Совершенно необходимыми они стали при диагностике раненных в 1-ой мировой войне (рис. 1).

В 1921 г. была разработана методика рентгенографии на заданной глубине. Новые возможности появились благодаря контрастированию полых органов (например, органов желудочно-кишечного тракта путём введения взвеси сернокислого бария). В 1950-х годах основное развитие рентгенографии шло по линии создания эффективных контрастирующих агентов для увеличения контраста изображения и лучшей визуализации диагностируемых органов. В 1968 г. началось внедрение таргетных контрастирующих агентов.

Рентгеновские аппараты постоянно совершенствовались, особенно в плане повышения радиационной безопасности, как пациента, так и врача-рентгенолога; непрерывно повышалась чувствительность и разрешающая способность метода. После появления компьютеров были созданы томографы, позволяющие получить объёмные изображения отдельных органов. С 1955 г. с помощью рентгеновской аппаратуры изучают динамику изменения органов в пространстве и времени.

В начале 1900-ых итальянский радиолог Валлебона (*Alessandro Vallebona*) предложил метод отражения отдельного «среза» тела на фотоплёнке – первый вариант рентгеновской томографии.

Впервые задача реконструкции изображения была рассмотрена в 1917 г. австрийским математиком Радоном (*Johann Radon*), который вывел зависимость поглощения рентгеновского излучения от плотности вещества на некотором луче зрения. Преобразование Радона стало математической основой компьютерной томографии. В 1937 г. польский математик Качмаж (*Stefan Kaczmarz*) нашёл приближённое решение большой системы линейных алгебраических уравнений. Этот метод лёг в основу другого (отличного от метода И.Радона) мощному методу реконструкции изображения, получившего название «Техника алгебраической реконструкции» (*ART*), который позже был использован Хоунсфилдом для обработки результатов, полученных на изобретённым им сканере. В 1959 г. невропатолог Олдендорф (*William Oldendorf*, Лос-Анжелес, США) предложил концепцию и построил опытный образец медицинского рентгеновского томографа для исследова-

ния головного мозга. Результаты этой работы были опубликованы в 1961 г., а в 1963 г. Олдердоф получил патент на своё изобретение.

В 1963 г. математик из ЮАР МакКормак (*Allan McLeod Cormack*) (ЮАР, затем США) доказал возможность реконструкции трёхмерной структуры объекта из множества его проекций применительно к медицинским задачам (реконструкция изображения головного мозга после его сканирования узким пучком рентгеновских лучей). Спустя 7 лет группа инженеров английской фирмы музыкальных инструментов *EMI* во главе с Хаунсфилдом (*Godfrey Hounsfield*) создала промышленный компьютерный томограф — сканер для исследования головного мозга. Время сканирования первого объекта (мозг, консервированный в формалине) составило 9 ч. Компьютерная томография запатентована Хаунсфилдом (Англия) в 1968 г., а первый действующий сканнер компания *EMI* I собрала в 1971 г. Первая компьютерная томограмма была выполнена женщине с опухолевым поражением головного мозга. 19.04.1972 на конгрессе Британского радиологического института Годфри Хаунсфил и врач Дж. Амброус выступили с сообщением «Рентгенология проникает в мозг». С этого момента начинается бурное развитие компьютерной томографии.

Первые коммерческие компьютерные томографы начали выпускать уже в 1973 г. В 1979 г. А. МакКормаку и инженеру Г. Хаунсфилду была присуждена нобелевская премия в области медицины. Ещё через три года, в 1982 г., нобелевской премии по химии был удостоен английский микробиолог Арон Клуг, который внёс значительный вклад в развитие экспериментальных и расчётных методов трёхмерной компьютерной томографии.

1.4 Радиационная терапия

Уже в конце 19-го века ионизирующие излучения начали применять для лечения кожных и онкологических заболеваний. С этой целью использовали два источника радиации: рентгеновский аппарат, как источник рентгеновского излучения и препараты радия — как источники γ -излучения. Эти источники обеспечивали внешнее облучение. Позже закрытые радиевые источники (например, запаянные ампулы с солью радия) начали помещать в различные полости человека, что обеспечило эффективное облучение внутренних органов.

Первая рентгенотерапия рака (неоперабельный рак молочной железы) была проведена доктором Дж.Джиллманом (Чикаго, США, 1896 г.). Л.Фройнд в том же году в Вене провёл сеанс рентгенотерапии родимого пятна у 5-летней девочки. В 1901 г. французские врачи Э.Блох (*Eugene Bloch*) и А.Данло (*Henri Alexandre Danlos*) применили излучение радия для лечебных целей: они приводили соли радия в контакт с поражениями кожи, вызывными туберкулёзом.

Возникновение лучевой терапии как медицинской специальности связано с лечением больных злокачественными лимфомами. В 1901 г. профессор В. Пусей (*William Pusey*, Чикаго, США) провёл однократные облучения рентгеновскими лучами пораженных лимфоузлов у двух больных лимфогранулематозом, после чего опухолевые лимфоузлы значительно уменьшились. В следующем году (1902 г.) американский хирург Н. Сенн (*Nickolas Senn*) рекомендовал рентгеновское излучение для борьбы со злокачественными заболеваниями лимфоидной ткани. Однако на практике

этот метод был реализован только через 60 лет. В 1905 г. немецкий биофизик Дессо (*Friedrich J. Dessauer*) предложил новую технику терапии, основанную на однородном облучении всего тела человека. С этой целью он использовал три низковольтные рентгеновские трубки (рис. 2). В 1907 г. Элфер (*Alad Elfer*), венгерский профессор медицины, сообщил об облучении им трёх пациентов, больных лейкемией. В 1909 г. К.Бек провел рентгеновское облучение больных с неоперабельными опухолями желудка. В лёгочной онкологии лучевую терапию первым применил Г. Скотт в 1914 г.

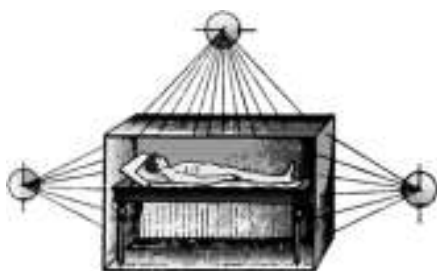


Рис. 2. Способ облучения всего тела пациента (1905 г.).

В первой половине 20-го века для лучевой терапии широко использовали γ -излучение радия. В 1901 г. Данлос прикладывал к поверхности опухолей соли радия, содержащиеся в запаянных стеклянных трубочках. Аббе

в 1903 г. проводил активную внутритканевую терапию внедрением таких трубочек в опухоль. В 1903 Александр Белл (*Alexander Graham Bell*) также помещал источники, содержащие радий, в опухоль или около неё. Затем стали применять стеклянные капилляры, содержащие радон. Позднее для поглощения β -излучения и использования только γ -излучения препараты с радоном или радием стали помещать в полые золотые или платиновые иглы. В 1908 г. начали лечить излучением радия рак матки. Методики внутривполостного лечения были развиты К. Регаудом и Париже и Форселлом в Стокгольме.

В середине XX века в разных странах применяли свыше 200 разновидностей источников излучения различной конструкции, формы и интенсивности излучения, для различных видов применений.

Активность дорогого радия невелика: источник содержит не более 10 г ^{226}Ra , т.е. 10 Ки, что для терапии недостаточно. В 50-х гг. прошлого столетия удалось начать изготовление высокоактивных источников γ -излучения на основе изотопа ^{60}Co . Источник объёмом 5 см³ и массой 40 г имеет активность 1000 Ки. Для получения такой интенсивности необходимо было бы использовать 1500 г радия. В 1963 г. Н.Хенске предложил вводить в опухоль интрастаты (направляющие носители источников ионизирующего излучения), а потом в автоматизированном режиме помещать в них источники излучения. В 1951 г. шведский нейрохирург Л. Лекселл выдвинул идею радиохирургической установки «гамма-нож», в которой использовались техногенные радионуклиды – γ -излучатели. Усовершенствование гамма-терапевтической техники привело к созданию аппаратов для конвергентно-ротационного облучения и для внутривполостной терапии.

Развитию лучевой терапии способствовали достижения в экспериментальной ядерной физике: создание ускорителей электронов, протонов, дейтронов и других частиц и атомных реакторов – источников нейтронов. Новая аппаратура позволила расширить диапазон используемых в лучевой терапии энергий и перейти от электромагнитных излучений к корпускулярным. Кроме того, расширились возможности синтеза радионуклидов для различных медицинских применений.

С целью получения больших энергий, чем в рентгенотерапевтических аппаратах и от природных или техногенных γ -излучателей, в 1928 г. Р. Ван де Грааф создал электростатический генератор высокого напряжения, который был использован в составе ускорителей заряженных частиц. Этот генератор был применён в 1933 г. для питания линейного ускорителя, выдающего пучок электронов с энергией 2 МэВ. Американский физик Д. Керст сконструировал в 1940 г. первый бетатрон – циклический ускоритель электронов, в котором ускорение осуществляется вихревым электрическим полем при переменном магнитном поле. Появление бетатрона открыло путь к созданию установок, в которых энергию электронов удалось довести до больших величин. Со временем были созданы мощные ускорители заряженных частиц, которые стали источниками высокоэнергетического γ -излучения (в том числе – синхротронного). Эти виды излучений быстро нашли применение в радиационной медицине.

Создание ускорителей заряженных частиц и ядерных реакторов позволило перейти от фотонной терапии (рентгеновский и гамма-диапазоны) к корпускулярной (электроны, протоны, дейтроны, тритоны, ядра гелия, бора, лития, углерода и более тяжёлых ионов, пионы и т.п., ускоренные до высоких энергий).

Пучки электронов, ускоренных до высоких энергий, начали использоваться в лучевой терапии в 1950 г., но в клиническую практику они вошли в начале 70-х годов прошлого века, когда были созданы специальные медицинские ускорители электронов (энергии электронов 6÷20 МэВ), удобные для терапевтических целей. Подобная лучевая терапия стала использоваться для борьбы с опухолями, которые не поддаются другим способам лечения и расположены на глубине до 5 см. Прогресс в области ускорительной техники позволил профессору нейрохирургии и радиационной онкологии Д. Адлеру (Стенфордский университет, Калифорния, США) в 1992 г. разработать систему «кибер-нож», работающую на базе компактно-го линейного ускорителя электронов с энергией 6 МэВ.

Как известно, нейтрон был открыт в 1932 г. Дж.Чедвигом (Кембридж, Англия). Через четыре года рентгенолог Г.Л. Лочер (институт Франклина, Пенсильвания, США) выдвинул концепцию нейтрон-захватной терапии. Однако проверить эту идею долгое время не удавалось, из-за отсутствия мощных источников нейтронов.

В 1942 г. в США Энрико Ферми запустил первый в мире уран-графитовый реактор. Вскоре реакторы начали использовать для наработки радионуклидов – источников излучения (например, ^{60}Co) и изотопов для радионуклидной диагностики и терапии. Нашли они применение и в медицине, как источники нейтронов для нейтрон-захватной терапии.

В 1951 г. Свит (*W.H. Sweet*) вспомнил об идее Лочера и предположил, что этот метод может быть полезен при лечении опухолей мозга, в частности, мультиформной глиобластомы. Он впервые показал, что некоторые соединения бора гораздо сильнее концентрируются в опухолях мозга, чем в окружающих тканях. Метод был испытан в Брукхейвенской национальной лаборатории (1951 г. Лонг-Айленд, США) и в Манхэттенском технологическом институте (1961 г.) на исследовательском реакторе *MITR-I*, с использованием тепловых нейтронов и тетрабората натрия ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$).

К сожалению, эти испытания не смогли продемонстрировать терапевтическую эффективность предлагаемой методики. Позже стало понятно почему. Причин было две:

1) Поток тепловых нейтронов быстро уменьшается при распространении в биологическом объекте из-за поглощения и рассеивания, поэтому полезный эффект от таких нейтронов возможен только для опухолей, залегающих на глубине 4 см. Поэтому реакция захвата нейтронов ядрами ^{10}B может быть использована только для терапии приповерхностных опухолей.

2) Использованные в испытаниях борсодержащие низкомолекулярные вещества легко диффундировали по биологическим тканям, и поэтому в опухоли не достигалась требуемая концентрация бора. Накопление бора в крови, приводило к аномально высоким радиационным дозам в тканях мозга, прилегающих к злокачественным опухолям. Успешные работы Хатанаки (*Hatanaka*, Япония) по лечению злокачественной глиомы и Мишимы (*Mishima*) для меланомы способствовали внедрению бор-нейтронной захватной терапии в клиническую практику. В настоящее время этот вид терапии применяется для лечения опухолей мозга.

Параллельно созданию методов нейтрон-захватной терапии, базирующейся на тепловых нейтронах, велась работа и по применению быстрых нейтронов для лечения злокачественных новообразований.

В 1932 г. Е. Лоуренс разработал циклотрон, на котором удалось получить мощные пучки протонов и более тяжёлых заряженных частиц с большими энергиями. В 1938 г. с помощью этого ускорителя проведено успешное лечение онкологического больного.

Американский учёный Стоун (*R. Stone*) в 1940 г. предпринял попытку применить быстрые нейтроны для лечения онкологических заболеваний. Он использовал нейтронный пучок, получаемый при столкновении разогнанных в циклотроне протонов с бериллиевой мишенью. Стоуну удалось продемонстрировать принципиальную возможность деструкции раковой опухоли под воздействием быстрых нейтронов. Однако излечение сопровождалось наличием у больных лучевых повреждений кожи, что затормозило применение нейтронной терапии в онкологии. В Англии в 1970-х гг. радиолог М. Каттерол (*M. Catterall*) и физик Д. Бевлей (*D. Bewley*) в Хаммерсмите на циклотроне с энергией быстрых нейтронов 8 МэВ провели клинические испытания, итогом которых явилась пособие по применению быстрых нейтронов в онкологии. После этого на циклотронах и генераторах нейтронного излучения в различных странах мира были созданы центры нейтронной терапии.

Использование протонов, ускоренных до высоких энергий, в радиотерапии было предложено в 1946 г. физиком Вильсоном (*Robert Wilson*, Циклотронная лаборатория, Гарвард, США), бывшим студентом Эрнеста Лоренса, Нобелевского лауреата, создателя циклотрона. В начале 1950-х годов Тобиас (*Cornelius Tobias*), также бывший студент Э. Лоуренса, начал большой цикл работ по клиническому использованию пучков заряженных частиц в Национальной лаборатории им. Лоуренса при Калифорнийском университете. Первые попытки использования протонных пучков для лечения онкологических больных были выполнены на ускорителях, предназначенных для решения физических задач (Радиационная лаборатория, Беркли, США, 1954 г. и Упсала (синхроциклотрон), Швеция, 1957 г.). В

1950-1960 гг. Джон Лоуренс (брат Э.Лоуренса) активно использовал протонные пучки для борьбы с опухолями мозга.

В 1961 г. возникло сотрудничество между Радиационной лабораторией и Госпиталем Штата Массачусетс с целью внедрения протонных пучков в клиническую практику. Первый в мире прибольничный центр протонной терапии был построен в 1990 г. в Медицинском центре Университета Лома Линды (Калифорния, США). Циклотрон медицинского назначения выдавал пять пучков протонов, ускоренных до энергий $70 \div 250$ МэВ. Внедрение протонной терапии в широкую клиническую практику началось после создания рентгеновской компьютерной томографии, которая позволила точно направлять высокоэнергетические протоны на целевой объект.

Ещё в 1946 г. Вильсон предположил, что в борьбе со злокачественными опухолями пучки ионов углерода будут эффективнее протонных. Однако первый пациент был облучён ускоренными до высоких энергий ионами углерода только в 1977 г. по инициативе Кастро (*Castro*).

Интерес к применению в радиотерапии отрицательных π -мезонов возник в 1961 г. после первого сообщения Фаулера и Перкинса (*P. H. Fowler, D. H. Perkins*), но в клиническую практику мезоны стали внедряться только в начале 21-го века.

1.5 Радионуклидная диагностика и терапия

В создание ядерной медицины внесли свой вклад многие выдающиеся учёные и инженеры, специализирующиеся в физике, химии, медицине, компьютерных науках и технологиях.

Как уже упоминалось, в 1896 г. А. Беккерель открыл явление радиоактивности солей урана, а в 1898 г. М.Кюри и Г.Шмидт независимо друг от друга обнаружили активность у тория. В 1898 г. супруги М. и П.Кюри открыли новый радиоактивный элемент – полоний и в 1902 г. выделили радий. В последующие 20 лет были открыты практически все другие радиоактивные элементы естественного происхождения.

В 1913 г. Проешер (*Frederick Proescher*) впервые применил внутривенное введение радия для терапии различных болезней. В 1914 г. Сейл (*Seil*) изучил динамику появления радона и радия в фекалиях после внутривенного введения радия. В 1924 г. Хевеши (*Georg de Hevesy*), Христиансен (*J. A. Christiansen*) и Ломхольт (*Sven Lomholt*) применили метод радиоактивных индикаторов (^{210}Pb и ^{210}Bi) для исследования метаболических процессов в животных. В 1925 г. Блумгард (*Herrman Blumgart*) и Енс (*Otto Yens*) использовали ^{214}Bi для измерения периода обращения крови между руками человека. Методы радионуклидной индикации были впервые использованы в клинической практике в 1927 г., когда Блумгард и Вайс применили радон для оценки гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью. Дж. Д.Кернан с 1929 г. проводил эндоскопическую обработку опухоли с внедрением в неё радиоактивных гранул. В 1930 г. П.Моор ввёл в склеру глаза радон с целью локального разрушения меланомы.

В 1935 г. Чивитс (*O. Chievitz*) и Хевеши (*Georg de Hevesy*) путём введения меченных ^{32}P фосфатов крысам продемонстрировали обмен минеральных элементов в костях. В 1936 г. Джон Х. Лоуренс впервые применил в клинической терапии искусственный радионуклид, использовав ^{32}P , наработанный на циклотроне Э.Лоуренса, для борьбы с лейкемией у

28-летнего пациента. В том же году Гамильтон (*Joseph Gilbert Hamilton*) и Стоун (*Robert Spencer Stone*) ввели ^{24}Na в кровь больного лейкемией.

В 1937 г. Гамильтон (*Joseph Gilbert Hamilton*) изучил динамику транспорта ионов натрия в организме, а Херц (*Saul Hertz*), Робертс (*Arthur Roberts*) и Эванс (*Robley Evans*) – физиологию щитовидной железы (с помощью ^{128}J). В 1939 г. Гамильтон, Солей (*Mayo Soley*) и Эванс опубликовали первую статью по диагностическому использованию ^{131}J . В 1939 г. Печер (*Charles Pecher*) обнаружил захват стронция ^{89}Sr метастазами в костях. В 1940 г. впервые по γ -излучению ^{131}J Гамильтоном были проведены *in vivo* исследования функции щитовидной железы. В 1941 г. Герц (*Saul Hertz*) ввёл пациенту терапевтическую дозу ^{130}J .

Становление современной радионуклидной диагностики и терапии обусловлено открытием искусственной радиоактивности (1934, супруги Ирен и Фредерик Жолио-Кюри), позволившим начать получение радиоактивных препаратов (изотопов или их соединений), которые при введении их в организм (*in vivo*) или в биологические среды организма (*in vitro*) обеспечили возможность изучения состояния органов и систем в нормальном состоянии и при патологических изменениях. К 1940 г. была доказана возможность искусственного получения радиоактивных изотопов почти всех элементов. Однако их промышленное производство медицинских радионуклидов началось лишь в 1946 г.

Стронций-89 в 1939 г. применён для борьбы с сильными болями, вызываемыми злокачественными опухолями в костях.

Первый коммерческий медицинский циклотрон был установлен в 1941 в Вашингтонском Университете, С. Луи, где производились радионуклиды фосфора, железа, мышьяка и серы.

Термин ядерная медицина впервые упомянут в статье Сэма Сеидлина, опубликованной 7.12.1946 в Журнале Американской Медицинской Ассоциации, в которой было описано успешное лечение пациента с метастазами рака щитовидной железы препаратом, содержащем ^{131}J .

Необходимость регистрации излучения от радиофармпрепарата, локализованного в организме человека, потребовала разработки аппаратуры для регистрации ионизирующего излучения в условиях *in vivo*. Такая аппаратура не может базироваться на газоразрядных счетчиках из-за их низкой чувствительности к γ -излучению. Успеха удалось добиться с помощью сцинтилляционных детекторов. Впервые такой детектор был использован Б.Кассеном в 1949 г. для локализации ^{131}J в организме пациента. В 1950 г. он же смонтировал сцинтилляционный детектор с кристаллом NaI(Tl) на движущемся механизме, способном осуществлять сканирование (прямолинейный сканер, обеспечивший возможность визуализации отдельного органа).

Радионуклидная диагностика развивалась как сцинтиграфия, сущность которой заключается в визуализации распределения в организме радионуклида, введённого в состав РФП. В 1951 г. Кассен (*Benedict Cassen*), Куртис (*Lawrence Curtis*), Рийд (*Clifton Reed*) и Либби (*Raymond Libby*) предложили автоматический сцинтилляционный детектор, позволяющий наблюдать кинетику распространения радиоактивного йода по щитовидной железе. В 1954 г. Дэвид Кухл (*David Kuhl*) изобрел систему сканирования радионуклида *in vivo*.

В 1957 г. Х. Энгер (*Hal Anger*) разработал гамма-камеру – прибор для получения радиоизотопных изображений, представляющий собой стационарный позиционно-чувствительный детектор γ -излучения. Параметры гамма-камеры, в том числе коллиматора, сцинтилляционного кристалла, фотоэлектронных умножителей (ФЭУ), светопровода и электронного тракта, были адаптированы для получения планарного изображения пространственного распределения РФП в организме человека. Через три года фирма «*Ohio Nuclear*» начала выпуск гамма-сцинтилляционных камер для ядерной кардиологии. С этого момента начинается бурное развитие ядерной медицины.

В 1954 г. в Спокане, Вашингтон, США, создано общество ядерной медицины, которое в 1960 г. начало издавать журнал «Ядерная медицина». В 1971 г. Американская медицинская ассоциация официально признала ядерную медицину как самостоятельную медицинскую специальность.

В середине 50-х годов, с развитием атомной промышленности, началось производство различных радионуклидов, что привело к расширению ассортимента РФП. В это же время совершенствовались и радиометрические приборы. К 1970-ым годам радионуклидная медицина получила доступ к большей части органов, включая печень, опухоли головного мозга и желудочно-кишечный тракт.

В 1980-ых РФП начали применять в кардиологии. Этому способствовало создание метода однофотонной эмиссионной томографии, ОФЭТ, позволяющей осуществить трёхмерную реконструкцию сердца. Концепция ОФЭТ предложена Д.Е. Кухлом и Р. Едвардсом в конце 1950-ых, а в 1962 г. Кухл разработал эмиссионную реконструкционную томографию, которая вскоре стала основой методов одно- и двухфотонной томографии, после чего трансформировалась в компьютерную томографию. В конце 20-го века аппаратура для ОФЭТ и компьютерной томографии были объединены Брюсом Хасегавой (Калифорнийский университет, Сан-Франциско) в один диагностический прибор – ОФЭТ/КТ.

Важным этапом развития ядерной медицины явилось внедрение в медицину методов позитронно-эмиссионной томографии, ПЭТ (она же двухфотонная эмиссионная томография) — радионуклидного томографического метода исследования внутренних органов человека или животного.

История ПЭТ началась в 1950-ых, когда появилась возможность отображения испускающего позитрон нуклида. В 1953 г. Броунелл (*Gordon Brownell*) и Свит (*H.H. Sweet*) изобрели счётчик позитронов, основанный на регистрации аннигиляции позитронов по схеме совпадения. Оказалось, что фотоны с высокой энергией, возникающие при аннигиляции позитрона и электрона, можно использовать для описания 3D распределения химического вещества. Методика ПЭТ явилась комбинацией двух изобретений – метода радиоактивных индикаторов и томографии. Предпосылки для использования ПЭТ в медицине возникли в 1931 г., когда Ворбург обнаружил, что злокачественные опухоли отличаются повышенным уровнем потребления глюкозы. Фелпс в 1979 г. измерил локальный уровень метаболического потребления глюкозы в мозгу человека с помощью фтордезоксиглюкозы, меченной радиоактивным изотопом фтора ^{18}F (позитронный излучатель).

Первый ПЭТ сканер появился в 1952 г. в Массачусетском госпитале (изобретатели: Майкл Тер-Погосян, Дж. Эуджен-Робинсон и К. Шарп Кук). Он имел два детектора на основе йодистого натрия расположенные друг напротив друга и позволял получать изображения, основанные как на обнаружении совпадения событий, так и на дисбалансе. Разрешение было низким, но чувствительность устройства все же позволяла обнаружить опухоль в мозгу и зафиксировать её пространственное положение. До начала 1970-ых годов ПЭТ использовалась редко. Затем промышленность освоила выпуск позитрон-излучающих радионуклидов и интерес к ПЭТ возрос. Были созданы алгоритмы реконструкции и усовершенствованы детекторы.

Со временем получила развитие радионуклидная терапия с использованием открытых источников излучения в виде жидкостей и газов. В ткани, лимфатические сосуды или в естественные полости начали вводить коллоидные растворы ^{198}Au , ^{32}P , ^{131}I , ^{90}Y . Возникла системная, внутриопухолевая и внутрисосудистая радионуклидная терапия.

Параллельно созданию новых приборов шла отработка методов синтеза радионуклидов медицинского назначения и методов получения РФП на их основе. Появилась возможность для визуализации на сканере различных органов: щитовидной железы с ^{131}I , печени с ^{197}Au , почек с ^{169}Yb , сердца с ^{201}Tl , лёгких с ^{133}Xe , поджелудочной железы с ^{75}Se , и т.д. Большинство из этих РФП имело повышенную радиотоксичность, в основном из-за большого периода полураспада радионуклида (например, у ^{75}Se – 121 день). Оптимальным для проведения исследования является препарат с периодом полураспада в несколько часов или минут. Однако, такие препараты трудно использовать на практике, т.к. для того, чтобы доставить необходимую для введения дозу от производителя до пользователя, приходится прибегать к активностям, превышающим предельно допустимые уровни во много раз. Эта трудная проблема была решена с помощью использования генераторов радиоактивных изотопов. Принцип работы генератора основывается на том, что распад некоторого нестабильного элемента заканчивается созданием нового нестабильного элемента медицинского назначения. В настоящее время самым популярным изотопом, получаемым на лабораторном генераторе, является ^{99m}Tc . Технециевый генератор был разработан в 1957 г. в Брукхейвенской национальной лаборатории под руководством Тукера (*W.D. Tucker*).

Радиоактивный изотоп ^{32}P в 1936 г. был впервые применён для борьбы с миелопролиферативными заболеваниями. Этот же изотоп в 1938 г. использовали для терапии лимфопролиферативных заболеваний, а в 1938 г. – для борьбы с костными болями. Изотоп ^{89}Sr в 1942 г. применён для лечения метастаз рака в кости. Радионуклид ^{131}I в 1942 г. оказался полезным при тиреотоксикозе, а в 1944 г. – при раке щитовидной железы.

2. АТОМНОЕ ЯДРО И ЯДЕРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

2.1 Атом и атомное ядро

Атом — мельчайшая частица химического элемента, сохраняющая его свойства

Нуклид — разновидность атома, характеризующаяся числом протонов и нейтронов, а в некоторых случаях энергетическим состоянием ядра. Нуклиды могут быть стабильными или нестабильными, т.е. радиоактивными.

Радионуклид — нуклид, испускающий ионизирующее излучение.

В первом приближении атом можно рассматривать как шар, состоящий из расположенного в центре малого ядра и электронной оболочки, подразделенной на слои. Для нейтрального атома, число находящихся в атомном ядре протонов, которые являются носителями положительных зарядов, определяет заряд ядра или порядковый номер и равно числу электронов в оболочке.

Радиус атома определяется радиусом электронной оболочки и равен $\approx 10^{-10}$ м. Ядро — центральная, несущая основную массу атома — имеет размеры $\approx 10^{-15}$ — 10^{-14} м.

1 ферми = 1 фм = $1 \cdot 10^{-15}$ м = 1 фемтометр = 1 фм.

Массу атома выражают в атомных единицах (а.е.м.). За 1 а.е.м. принята $1/12$ часть массы атома углерода с массовым числом 12 (углеродная шкала). 1 а.е.м. = $1,6605655 \cdot 10^{-27}$ кг. За атомную массу элемента, состоящего из смеси изотопов, принимают среднее значение атомной массы изотопов с учётом их процентного содержания. Атомная масса меньше суммы масс составляющих атом частиц (протонов, нейтронов, электронов) на величину, обусловленную энергией их взаимодействия (дефект массы).

Атомное ядро — положительно заряженная центральная часть атома, в которой сосредоточена практически вся масса атома. Состоит из протонов и нейтронов (нуклонов). Число протонов определяет электрический заряд атомного ядра и порядковый номер Z атома в периодической системе элементов. Число нейтронов равно разности массового числа и числа протонов. Объём атомного ядра пропорционален числу нуклонов в ядре. Плотность ядерного вещества порядка 10^{14} г/см³.

Фотон — элементарная частица, квант электромагнитного излучения. Это безмассовая частица, способная существовать только двигаясь со скоростью света. Электрический заряд фотона равен нулю. Фотон может находиться только в двух спиновых состояниях с проекцией спина на направление движения (спиральностью) ± 1 . Фотону свойственен корпускулярно-волновой дуализм, он проявляет одновременно свойства частицы и волны. Фотоны обозначаются буквой γ , поэтому их часто называют гамма-квантами.

Электрон — стабильная отрицательно заряженная частица со спином, $1/2$ с массой около $9 \cdot 10^{-28}$ г и магнитным моментом равным магнетону Бора

Позитрон — античастица электрона. Относится к антивеществу, имеет электрический заряд $+1$, спин $1/2$, лептонный заряд -1 и массу, равную массе электрона. При аннигиляции позитрона с электроном их масса превращается в энергию в форме двух (и гораздо реже — трёх и более) гамма-квантов.

Нуклон — общее название протона и нейтрона, являющихся составными частями атомных ядер.

Протон — стабильная элементарная частица с зарядом $+e$, со спином $1/2$, магнитным моментом $\mu = 2,79\mu_B$ и массой $1838,5$ электронных масс (10^{-24} г). Положительный заряд протона равен элементарному заряду $e = 1,6021773 \cdot 10^{-19}$ Кл,

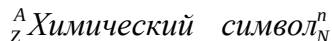
масса протона равна $m_p = 1,6726231 \cdot 10^{-27} \text{ кг} = 1,00726470 \text{ а.е.м.} = 938,27231 \text{ МэВ}$. Масса легкого изотопа атома водорода (протия). $m_{\text{ам}}(^1_1\text{H}) = 1,00814 \text{ а.е.м.} = 938,7 \text{ МэВ} = 1837 m_e$, $m_p = 1,00759 \text{ а.е.м.} = 938,7 \text{ МэВ} = 1839 m_e$

Нейтрон — электрически нейтральная элементарная частица со спином $\frac{1}{2}$, магнитным моментом $\mu = -1,91 \mu_B$ и массой, превышающей массу протона на 2,5 электронных масс. $M_n = 1,008986 \text{ а.е.м.} = 939,5 \text{ МэВ} = 1838,5 m_e$. Из $m_n > m_p + m_e$. В свободном состоянии нейтрон нестабилен: он распадается с периодом полураспада $T = 10,18 \text{ мин}$ (время жизни нейтрона $\tau = 881.5 \pm 1.5 \text{ с}$), образуя протон и испуская электрон и антинейтрино, $\bar{\nu}$ (β -распад). Вместе с протонами нейтроны образуют атомные ядра; в ядрах нейтрон стабилен.

Нейтрино (ν) — стабильная незаряженная элементарная частица со спином $1/2$ и нулевой массой. Нейтрино чрезвычайно слабо взаимодействуют с веществом.

Атомное ядро с зарядом Z и массовым числом A состоит из A нуклонов: Z протонов и N нейтронов, связанных между собой ядерными силами. Ядро имеет Z положительных элементарных зарядов. Общее число нуклонов в ядре называется массовым числом $A = N + Z$.

Конкретный изотоп обозначается символом химического элемента, слева внизу указывается число протонов Z (атомный номер в периодической системе), слева сверху — массовое число, A , справа внизу — число нейтронов N (обычно не указывается), справа сверху — заряд иона (валентность, n):



Изотопы — нуклиды с одинаковым числом протонов, но различным количеством нейтронов ($Z = \text{const}$). Все изотопы принадлежат одному и тому же химическому элементу. Например, ${}^{234}_{92}\text{U}$, ${}^{232}_{92}\text{U}$ и ${}^{238}_{92}\text{U}$ — изотопы урана ($Z = 92$). Только для трех изотопов водорода используются собственные названия и символы: протий ${}^1_1\text{H} = \text{H}$; дейтерий ${}^2_1\text{H} = \text{D}$; тритий ${}^3_1\text{H} = \text{T}$.

Изомер — нуклид в возбужденном ядерном состоянии, с измеримой продолжительностью жизни ($> 10^{-9} \text{ с}$). Изомерные нуклиды различаются не числом протонов или числом нейтронов, а энергией связи ядра. Изомеры находятся в различных энергетических состояниях, причём каждое состояние ядра имеет определенное измеримое время жизни. Состояние нуклида с минимальным значением энергии является основным состоянием. Высокоэнергетическое состояние называется «возбужденным состоянием».

Величина положительного электрического заряда ядра Z (зарядовое число, атомный номер) определяется количеством протонов в ядре, которое совпадает с порядковым номером элемента в периодической таблице. Заряд равен Ze , где $e = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Кл}$ — абсолютная величина элементарного электрического заряда. Заряд определяет химические свойства всех изотопов данного элемента.

Значение атомного номера единственно для каждого химического элемента. Поскольку многие вещества (в том числе — биологические) состоят из многих химических элементов, то вводится понятие эффективного атомного номера. Например, для жира $Z_{\text{eff}} = 5,92$, мышц 7,46, костей 14, воздуха 7,64.

Взаимосвязь между массой любого тела и его полной энергией описывается формулой:

$$E = mc^2 \quad (1)$$

где $c = 2,998 \cdot 10^8 \text{ м/с}$ — скорость света в вакууме, m — релятивистская масса.

В системе СИ единицей энергии является джоуль $[кг \cdot м^2 / с^2]$, но в ядерной физике большее распространение получила единица электрон-вольт $[эВ]$. Напомним, что $1 \text{ эВ} = 1,602176487 \cdot 10^{-19} \text{ Дж} = 1,602176487 \cdot 10^{-12} \text{ эрг} = 1,782661758 \cdot 10^{-33} \text{ г}$. Переход от массы к энергии проводят по соотношению: $1 \text{ а.е.м.} = 1 \text{ дальтон} = 1,6605 \cdot 10^{-24} \text{ г} = 1,492 \cdot 10^{-10} \text{ Дж} = 1 \text{ а.е.м.} \approx 931,5 \text{ МэВ}/c^2$.

Масса покоя протона $m_p = 1,0073 \text{ а.е.м.} = 1,6726 \cdot 10^{-24} \text{ г} = 938,2 \text{ МэВ}$; масса покоя нейтрона $m_n = 1,0087 \text{ а.е.м.} = 1,6749 \cdot 10^{-24} \text{ г} = 939,5 \text{ МэВ}$; масса покоя электрона $m_e = 5,4859 \cdot 10^{-4} \text{ а.е.м.} = 9,1096 \cdot 10^{-28} \text{ г} = 0,511 \text{ МэВ}$. Отношение $m_p/m_e = 1836$.

Все процессы радиоактивного распада и ядерных переходов подчиняются закону сохранения энергии.

Атомная масса меньше суммы масс составляющих атом частиц (протонов, нейтронов, электронов) на величину, обусловленную энергией их взаимодействия (дефект массы).

Полная энергия связи ядра:

$$E_{св} = [Zm_p + (A-Z)m_n - m_{яд}(A, Z)]c^2 \quad (2)$$

Для устойчивого ядра полная энергия связи положительна и равна той энергии, которую надо затратить, чтобы разделить ядро на все составляющие его нуклоны. Если $E_{св} > 0$, то ядро устойчиво, если $E_{св} < 0$ — нуклоны ядра будут разлетаться подобно свободным частицам.

Дефект массы рассчитывается по формуле:

$$\Delta m = Zm_p + Nm_n + Zm_e - m = Zm_H + Nm_n - m \quad (3)$$

Он эквивалентен энергии связи $E_{св} = \Delta mc^2$.

Энергия связи — разность между энергией связанной системы частиц и суммарной энергией этих частиц в свободном состоянии. Для устойчивых систем энергия связи отрицательна и тем больше, чем прочнее система. Энергия связи с обратным знаком равна минимальной работе, которую нужно затратить, чтобы разделить систему на её элементарные составные части.

Дефект массы — разность Δm между массой M системы взаимодействующих тел (частиц) и суммой их масс Σm в свободном состоянии определяется полной энергией их взаимодействия, т.е. энергией их связи $E_{св}$: $\Delta m = E_{св}/c^2$. Значение дефекта массы позволяет определить величину энергии, выделяющейся в ядерных реакциях.

Дефект массы, являясь мерой энергии связи, определяет устойчивость системы. Если энергию связи атома разделить на число нуклонов, то получится среднее значение энергии связи на один нуклон $\varepsilon = \frac{E_{св}}{A}$.

График зависимости энергии связи на один нуклон от числа нуклонов проходит через максимум. Для нуклидов с $A > 11$ ($Z > 5$) среднее значение энергии связи на один нуклон составляет от 7,4 до 8,8 МэВ. Для нуклидов с $A \approx 60$, т.е. для группы элементов Fe-Co-Ni, энергия связи на нуклон имеет максимальное значение. Это указывает на то, что данные элементы являются наиболее устойчивыми. При этом значение энергии связи на нуклон для ядер с чётным числом нуклонов всегда выше среднеарифметического значения соответствующих величин для соседних нуклидов с нечётным числом нуклонов. У лёгких ядер энергия связи существенно меньше, чем у тяжёлых (1 МэВ у дейтерия), причём у последних она уменьшается с ростом числа нуклонов в ядре и достигает 7,5 МэВ для урана. Поэтому энергетически выгодны реакции синтеза легких ядер и деления тяжёлых ядер.

Наиболее устойчивы ядра с чётным числом протонов и нейтронов (чётно-чётные ядра). Эти ядра имеют удельную энергию связи, примерно на 1 МэВ большую, чем соседние ядра, у которых либо N , либо Z – нечётные (Ч-Н и Н-Ч ядра) и широко распространены в природе. Промежуточное положение по величине удельной энергии связи и распространенности в природе занимают чётно-нечётные и нечётно-чётные ядра. Наименьшие значения удельной энергии связи (четыре) имеют нечётно-нечётные ядра.

Заслуживают внимания особо высокие значения удельной энергии связи, даже на фоне чётно-чётных ядер, для ядер с содержанием нейтронов и (или) протонов равным 2, 8, 20, 50, 82 (126 только для нейтронов). Эти числа (и соответствующие ядра) получили название магических. Элементы с магическими ядрами наиболее устойчивы и имеют большую распространённость в природе. Особенно устойчивыми являются дважды магические ядра, у которых и число нейтронов, и число протонов равно одному из магических чисел, например, ${}^2_4\text{He}$, ${}^{16}_8\text{O}$, ${}^{40}_{20}\text{Ca}$, ${}^{208}_{82}\text{Pb}$. У ядер, следующих за висмутом ($Z > 83$), из-за большого числа протонов полная стабильность оказывается невозможной.

Ядро имеет почти сферическую форму. Радиус его определяется через массовое число A как

$$R = r_0 A^{1/3}, \quad (4)$$

где $r_0 = (1,2 \div 1,4) \cdot 10^{-13}$ см.

Ядро, также как и составляющие его нуклоны, имеет собственные моменты: спин, магнитный момент и электрический квадрупольный момент.

Спин — собственный момент количества движения микрочастицы, имеющий квантовую природу и не связанный с движением частицы как целого; измеряется в единицах постоянной Дирака $\hbar$ и может быть целым (0, 1, 2,...) или полуцелым ($1/2, 3/2, \dots$).

Постоянная Дирака $\hbar = h/2\pi$, где h – постоянная Планка, $\hbar = 1,0546 \cdot 10^{-34}$ Дж·с, имеет размерность момента импульса.

Магнитный момент – векторная величина, характеризующая магнитные свойства вещества. Магнитный дипольный момент ядра определяет энергию взаимодействия ядра с однородным магнитным полем.

Электрический квадрупольный момент Q – мера несферичности ядра. Для сферически симметричного ядра $Q=0$. При $Q < 0$, ядро является сплюснутым эллипсоидом, при $Q > 0$ ядро – вытянутым эллипсоидом.

Чётность (*parity*, P) – квантовое число, характеризующее симметрию волновой функции Ψ физической системы при некоторых дискретных преобразованиях; если при таком преобразовании Ψ не меняет знака, то чётность положительна, если меняет, то чётность отрицательна. Чётность P_{A+B} системы, состоящей из двух взаимодействующих частиц A и B , равна $P_{A+B} = P_A P_B (-1)^l$, где P_A и P_B – внутренние чётности систем A и B ; l – орбитальное число. Чётность нуклона положительна.

Изотопический спин (изоспин) – внутренняя характеристика (квантовое число), определяющая число зарядовых состояний адронов. В частности, протон и нейтрон (нуклоны) различаются значением проекции изоспина, тогда как абсолютные значения их изоспина одинаковы.

Нуклоны в ядре удерживаются ядерными силами, которые инвариантны относительно замены протонов на нейтроны.

Ядерные силы – силы, связывающие нуклоны (протоны и нейтроны) в ядре. Ядерные силы – одно из проявлений сильных взаимодействий. Они являются короткодействующими, радиус их действия порядка $10^{-12} \div 10^{-13}$ см. Ядерные силы не зависят от заряда нуклонов.

В настоящее время существует довольно большое количество моделей строения ядра: капельная, оболочечная, коллективная, обобщённая, кластерная, оптическая, модель парных корреляций и др.

2.2 Явление радиоактивности

Радиоактивность – самопроизвольное (спонтанное) превращение неустойчивого изотопа одного химического элемента в изотоп другого элемента, сопровождающееся испусканием элементарных частиц, ядер и жесткого электромагнитного излучения.

Спонтанный распад ядра возможен в том случае, если масса продуктов распада меньше массы первичной частицы. Разность масс первичной частицы и продуктов распада распределяется среди продуктов распада в виде их кинетических энергий.

Процессы радиоактивности носят статистический характер. Радиоактивное превращение – вероятностный процесс, причём вероятность распада определённого числа ядер подчиняется биномиальному распределению, которое при росте числа событий переходит сначала в распределение Пуассона, а затем (при большом числе распавшихся ядер) – в нормальное распределение.

Уравнение радиоактивного распада (основной закон радиоактивного распада в дифференциальной форме) имеет вид:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N = a, \quad (5)$$

где N – число атомов, не претерпевших распад к моменту времени t , λ – константа, a – радиоактивность радионуклида, расн/с.

Коэффициент пропорциональности λ [с⁻¹] называется константой радиоактивного распада (радиоактивной постоянной) и равен вероятности распада каждого отдельного ядра за единицу времени. Константа λ характеризует неустойчивость ядер радиоактивного изотопа. Из равенства (5):

$$\lambda = -\frac{dN}{N dt} \quad (6)$$

Постоянная распада λ численно равна доле атомов dN/N , распадающихся в единицу времени и имеет размерность обратную времени, с⁻¹.

Закон радиоактивного распада описывает убывание со временем среднего числа радиоактивных ядер:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}. \quad (7)$$

Это уравнение представляет собой интегральный вид основного закона распада.

Согласно экспоненциальному закону в равные промежутки времени всегда распадаются равные количества имеющихся радиоактивных атомов. В качестве меры устойчивости радиоактивного нуклида используют период полураспада T , т.е. промежуток времени, в течение которого распадается половина данного количества радиоактивного нуклида:

$$T = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,69315}{\lambda} \quad (8)$$

Тогда

$$N = N_0 e^{-\frac{\ln 2}{T} t} \quad (9)$$

Скорость распада $-dN/dt$ радиоактивных атомов называют абсолютной радиоактивностью препарата (обозначается a)

$$a = \lambda N. \quad (10)$$

Удельная активность: активность/масса $= a/m$.

Для активности закон радиоактивного распада имеет вид:

$$a = a_0 e^{-\lambda t} \quad (11)$$

где a_0 – активность в начальный момент времени ($t=0$).

Среднее время жизни радиоактивных ядер равно:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} \quad (12)$$

Среднее время жизни больше периода полураспада на фактор $1/0.693$. В течение времени $\tau=1/\lambda$ активность уменьшается до величины, составляющей $1/e$ от начального значения.

Среднее время жизни нуклида $\tau=1/\lambda$ – промежуток времени, в течение которого число имевшихся атомов уменьшается в $e=2.718$ раз.

Единица активности в системе СИ – Беккерель (Бк, Bq). Внесистемная единица – Кюри (Ки, Ci). $1 \text{ Ки} = 3.7 \cdot 10^{10} \text{ Бк}$; $1 \text{ Бк} = 1 \text{ расп/с}$; $1 \text{ Бк} = 2.7 \cdot 10^{-11} \text{ Ки}$.

Замечание. Активность в 1 Ки соответствует $3.7 \cdot 10^{10} \text{ расп/с}$, что равно скорости распада $1 \text{ г } ^{226}\text{Ra}$.

Беккерель – единица активности радиоактивных изотопов в системе СИ, названа по имени А.Беккереля, обозначается 1 Бк и соответствует 1 распаду в секунду.

Для смеси нескольких нуклидов указывается отдельно активность каждого нуклида. Концентрация радионуклидов измеряется в единицах расп/с·кг.

Массу m (в граммах) радионуклида активностью a рассчитывают по формуле:

$$m = 2.4 \cdot 10^{-24} \cdot A \cdot T \cdot a \quad (13)$$

где A – массовое число радионуклида, a – активность в беккерелях, T – период полураспада в секундах.

Если несколько веществ, содержащих различные радионуклиды, смешать вместе, то полная активность представляет собой сумму активностей всех веществ:

$$a(t) = \sum_{i=1}^n a_i \exp(-\lambda_i t), \quad (14)$$

где λ_i – постоянная распада i -го радионуклида, n – число радионуклидов в смеси.

Атом, образовавшийся в результате радиоактивного превращения (продукт распада), может сам оказаться радиоактивным, испускать собст-

венное излучение и иметь свой период полураспада, а затем распасться в новый радионуклид. В этом случае возникает цепочка радиоактивных распадов.

Рассмотрим ситуацию образования радиоактивного дочернего продукта из радиоактивного предка:



Обозначим индексом 1 изотоп A , а индексом 2 – изотоп B .

Тогда дифференциальное уравнение имеет вид:

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2, \quad (16)$$

Решение этого линейного дифференциального уравнения первого порядка имеет вид:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_{20} e^{-\lambda_2 t} \quad (17)$$

Здесь N_{10} и N_{20} – значения N_1 и N_2 при $t=0$.

Активность дочернего изотопа изменяется во времени по закону:

$$a_2(t) = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} a_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (18)$$

Кривая, демонстрирующая изменение во времени числа атомов второго изотопа, проходит через начало координат и имеет максимум в момент времени

$$t_m = \frac{2.303}{\lambda_2 - \lambda_1} (\lg \lambda_2 - \lg \lambda_1) \quad (19)$$

В момент $t=t_m$ скорость распада дочернего вещества $\lambda_2 N_2$ в точности равна скорости его образования $\lambda_1 N_1$, т.е. $a_1=a_2$. Время точки перегиба кривой изменения активности дочернего нуклида определяется условием $d^2N_2/dt^2=0$:

$$t_{\text{пер}} = 2t_m. \quad (20)$$

Если в начальный момент времени материнский изотоп отделён от продуктов распада, так что $N_{2,0}=0$. Тогда

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (21)$$

В зависимости от того, какое из двух веществ в цепочке из двух генетически связанных радионуклидов обладает большим периодом полураспада, различают три основных случая: случай отсутствия равновесия, подвижное и вековое равновесия.

Если материнский радионуклид является более короткоживущим, чем дочерний ($T_1 < T_2$, $\lambda_1 > \lambda_2$), то никакого равновесия в цепочке не наблюдается. По мере распада материнского вещества, предварительно очищенного от дочернего, количество дочернего изотопа увеличивается, проходит через максимум, а затем убывает. Кривая изменения активности в системе, где равновесие отсутствует, при $N_{2,0}=0$ подобна кривой распада смеси генетически несвязанных изотопов. В точке максимума активность материн-

ского нуклида равна активности дочернего; в дальнейшем дочерний радионуклид распадается в соответствии с собственным периодом полураспада — *долгоживущий потомок короткоживущего предка распадается по собственному закону*. Снижение полной активности препарата на начальном участке кривой обусловлено распадом как материнского, так и дочернего изотопов; в дальнейшем материнское вещество полностью распадается, так что изменение активности соответствует периоду полураспада дочернего изотопа — кривая суммарной активности $a(t)$ монотонно убывает, экстремальные точки отсутствуют.

Если материнский изотоп живет дольше дочернего ($T_1 > T_2$, $\lambda_1 < \lambda_2$), то достигается состояние радиоактивного равновесия: по истечении определенного времени отношение количеств радиоактивных атомов материнского и дочернего вещества, а, следовательно, и отношение их скоростей распада становится постоянным. При достаточно большом времени t , член $e^{-\lambda_2 t}$ делается пренебрежимо малым по сравнению с $e^{-\lambda_1 t}$, так что слагаемым $N_{20}e^{-\lambda_2 t}$ также можно пренебречь. Тогда

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{10} e^{-\lambda_1 t} \quad (22)$$

Так как $N_1 = N_{10} e^{-\lambda_1 t}$, то

$$\frac{N_2}{N_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = \frac{T_2}{T_1 - T_2} \quad (23)$$

и равновесное количество атомов дочернего вещества равно:

$$(N_2)_{\text{равн}} = \frac{\lambda_1 N_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (24)$$

Поскольку $a_1 = \lambda_1 N_1$, $a_2 = \lambda_2 N_2$, то отношение измеряемых активностей равно

$$\frac{a_1}{a_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_2} \quad (25)$$

Радиоактивное равновесие достигается при $t > 10T_2$.

В зависимости от соотношения между λ_1 и λ_2 величина a_1/a_2 может принимать любое значение от 0 до 1. При подвижном равновесии (после достижения максимума на кривой $a_2(t)$) дочерняя активность **больше** материнской на фактор $\lambda_1/(\lambda_2 - \lambda_1)$. При равновесии активности обоих изотопов уменьшаются с периодом полураспада материнского нуклида (*короткоживущий потомок на иждивении долгоживущего предка*).

При условии $\lambda_2 > \lambda_1$ ($T_1 > T_2$) суммарная активность материнского и дочернего веществ (в первоначально чистой материнской фракции) со временем нарастает, а затем проходит через максимум; только после этого устанавливается подвижное равновесие.

При подвижном равновесии $(N_2)_{\text{равн}}$ уменьшается с периодом полураспада материнского изотопа:

$$(N_2)_{\text{равн}} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{10} e^{-\lambda_1 t} \quad (26)$$

Вековым равновесием называется предельный случай радиоактивного равновесия, когда $T_1 \gg T_2$, $\lambda_1 < \lambda_2$ и когда в течение времени, равного многим периодам полураспада дочернего вещества, материнская активность заметно не уменьшается.

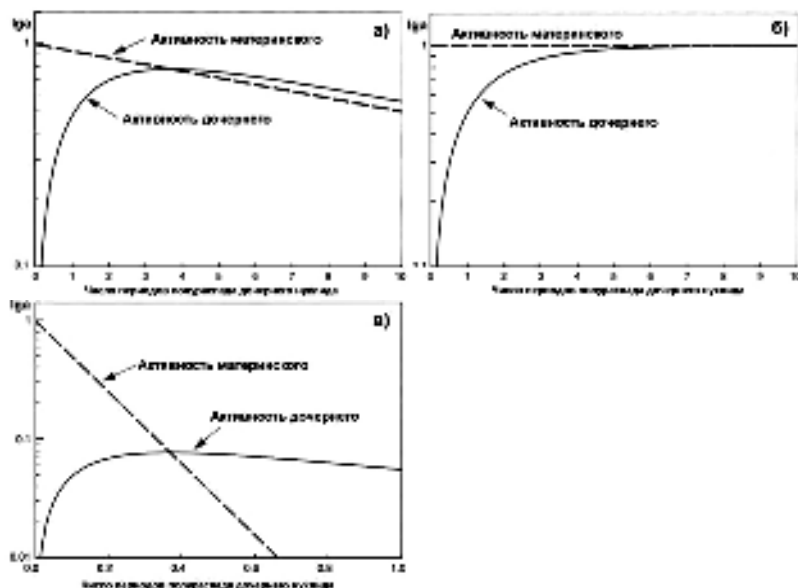


Рис. 1. Кинетика распада двух генетически связанных радионуклидов: а – подвижное равновесие, б – вековое равновесие, в – отсутствие равновесия.

Замечание. В точке, где активность дочернего нуклида достигает максимума, активность материнского нуклида всегда (как при наличии равновесия, так и без) равна активности дочернего!

Пусть $\lambda_1 < \lambda_2$, тогда

$$N_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_1} N_{10} (1 - e^{-\lambda_2 t}) \quad (27)$$

т.е. в установлении радиоактивного равновесия определяющую роль играет только период полураспада дочернего нуклида. Здесь время t_m бесконечно велико. За время, равное периоду полураспада T_2 дочернего изотопа, накапливается половина равновесного количества его атомов. Состояние векового равновесия практически достигается при $t > 10T_2$, в этом случае N_2 отличается от равновесного не более чем на 0,1%.

В случае радиоактивного равновесия имеем:

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2}{\lambda_1} = \frac{T_1}{T_2} \quad (28)$$

т.е. $\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2$ и $a_1 = a_2$.

Примерами подвижного равновесия являются цепочки: $^{99}\text{Mo}(T=66 \text{ час}) \rightarrow ^{99m}\text{Tc}(T=6 \text{ ч})$ и $^{225}\text{Ra}(T=14,8 \text{ дн}) \rightarrow ^{225}\text{Ac}(T=10,0 \text{ дн})$; примерами векового равновесия: $^{226}\text{Ra}(T=1600 \text{ лет}) \rightarrow ^{222}\text{Rn}(T=3,8 \text{ дн})$ и $^{90}\text{Sr}(T=28,8 \text{ лет}) \rightarrow ^{90}\text{Y}(T=64,0 \text{ ч})$, а примерами отсутствия равновесия – цепочки $^{131m}\text{Te}(T=30 \text{ час}) \rightarrow ^{131}\text{I}(T=8 \text{ дн})$ и $^{241}\text{Am}(T=432,2 \text{ года}) \rightarrow ^{237}\text{Np}(T=2,14 \cdot 10^6 \text{ лет})$.

Разновидностью общей схемы радиоактивного распада является разветвленный распад. Ветвление означает, что при распаде радионуклида образуется не один дочерний нуклид, а два (иногда и несколько) нуклида.

Наиболее часто встречается случай двойного распада



где λ_b и λ_c – вероятности того, что нуклид A перейдет в нуклид B или C .

Если число атомов вещества A в данный момент – N_A , то скорость его распада:

$$\frac{dN_A}{dt} = -(\lambda_b + \lambda_c)N_A = -\lambda_A N_A \quad (30)$$

Для скоростей образования B и C имеем соответственно:

$$\frac{dN_B}{dt} = \lambda_b N_A \quad \text{и} \quad \frac{dN_C}{dt} = \lambda_c N_A \quad (31)$$

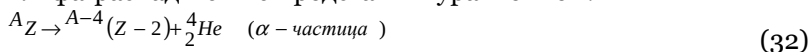
При рассмотрении общего процесса распада следует учитывать обе константы λ_b и λ_c ; при этом изотоп B образуется со скоростью $\lambda_b N_A$, однако вещество A распадается со скоростью $(\lambda_b + \lambda_c)N_A$. Заметим, что изотоп A может иметь только один период полураспада, определяемый равенством $T = 0.693/(\lambda_b + \lambda_c)$. При определении периода полураспада исходят из общей скорости уменьшения количества радиоактивного вещества вне зависимости от механизма процессов, приводящих к уменьшению активности.

2.3 Виды радиоактивного распада

Рассмотрим основные типы радиоактивного распада.

Альфа-распад (α -распад) – вид радиоактивного распада атомных ядер, когда испускается альфа-частица, заряд ядра уменьшается на 2 единицы, массовое число – на 4. α -Распад характерен для радиоактивных элементов с большим атомным номером Z .

Альфа-распад можно представить уравнением:



При α -распаде реализуется правило сдвига, сформулированное Фа-янсом и Содди: элемент, образовавшийся из другого элемента при испускании α -лучей, занимает в периодической системе место на две группы левее исходного элемента.

Полная энергия α -распада:

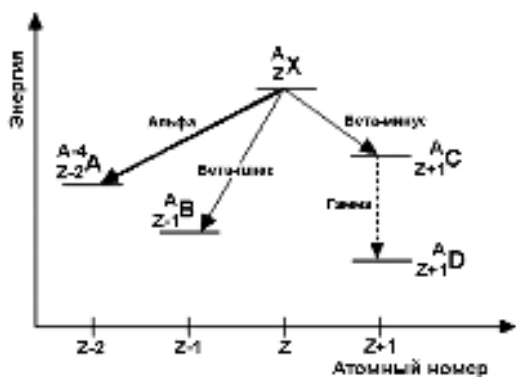
$$Q_\alpha = E_\alpha + E_{\text{отд}} + E_{\text{возб}} \quad (33)$$

где E_α – энергия α -частицы, $E_{\text{отд}}$ – энергия атома отдачи и $E_{\text{возб}}$ – энергия возбуждения дочернего ядра.

Энергия α -частиц (E_α) определяется массами исходного и конечного ядра и α -частицы. Эта энергия может уменьшаться, если конечное ядро образуется в возбуждённом состоянии и, напротив, увеличиваться, если возбуждённым было испускающее α -частицу ядро. Спектр испускаемых α -частиц всегда является не сплошным, а линейчатым.

Энергия, выделившаяся при α -распаде:

$$E = [M_A - M_{A-4} - M_\alpha]c^2 \quad (34)$$



где M_A и M_{A-4} — массы материнского и дочернего ядер, M_α — масса α -частицы.

Рис. 2. Графическое представление некоторых типов распада.

Альфа-распад возможен, если энергия связи α -частицы относительно материнского ядра отрицательна. Для того, чтобы ядро было α -радиоактивным необходимо выполнение условия, являю-

щегося следствием закона сохранения энергии:

$$M(A, Z) > M(A-4, Z-2) + M_\alpha, \quad (35)$$

где $M(A, Z)$ и $M(A-4, Z-2)$ — массы покоя исходного и конечного ядер соответственно, M_α — масса α -частицы. При этом в результате распада конечное ядро и α -частица приобретают суммарную кинетическую энергию E .

Кинетические энергии α -частиц изменяются от 1,83 МэВ (^{144}Nd) до 11,65 МэВ (изомер ^{212m}Po). Пробег α -частицы с типичной энергией $E_\alpha = 6$ МэВ составляет ~ 5 см в воздухе при нормальных условиях и $\sim 0,05$ мм в Al.

Спектр α -частиц часто состоит из нескольких моноэнергетических линий, соответствующих квантовым переходам на различные энергетические уровни дочернего ядра.

Для α -распада характерна сильная зависимость между энергией испускаемых α -частиц и периодом полураспада α -радиоактивных ядер. При небольшом изменении энергии α -частиц периоды полураспада (T) меняются на многие порядки. Так, у ^{232}Th $E_\alpha = 4.08$ МэВ, $T = 1.41 \cdot 10^{10}$ лет, а у ^{218}Th $E_\alpha = 9.85$ МэВ, $T = 10$ мкс.

Бета-распад (β -распад) — самопроизвольное превращение ядер, сопровождающееся испусканием (или поглощением) электрона и антинейтрино или позитрона и нейтрино. Известны следующие виды бета-распада: электронный распад, позитронный распад и электронный захват. При электронном бета-распаде заряд ядра увеличивается на 1, при позитронном — уменьшается на 1; массовое число не меняется.

Электронный распад:

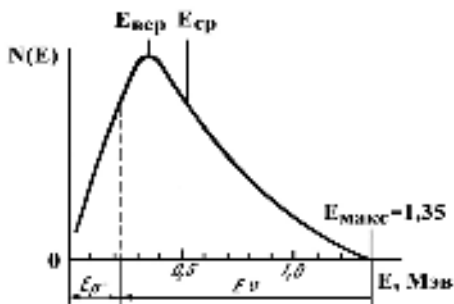


Позитронный распад:



где ν и $\bar{\nu}$ — нейтрино и антинейтрино, соответственно.

При электронном захвате массовое число не изменяется, а заряд ядра уменьшается или увеличивается на единицу. Электронный (β -распад) характерен для нуклидов, имеющих избыток нейтронов. Позитронный (β^+ -распад) и электронный захваты свойственны нейтронодефицитным изотопам, более лёгким, чем устойчивые или β -стабильные.



Известно примерно 1500 β -радиоактивных изотопов всех элементов периодической системы кроме самых тяжёлых ($Z=102, 103, 104$), для которых пока β -радиоактивность не была отмечена.

Рис. 3. β^- -спектр ^{40}K .

Энергия β -распада изотопов лежит в пределах от $E_{\beta}=0,0186$ МэВ ($^3\text{H} \xrightarrow{\beta^-} ^3\text{He}$) до $E_{\beta^+}=16,6$ МэВ ($^{12}\text{N} \xrightarrow{\beta^+} ^{12}\text{C}$); периоды полураспада варьируются от $1,3 \cdot 10^{-2}$ с (^{12}N) до $2 \cdot 10^{13}$ л (природный радиоактивный изотоп ^{180}W).

Энергия β -распада, E_{β} , делится между тремя частицами: электроном (позитроном), антинейтрино (нейтрино) и остаточным ядром. В результате β -частицы, в отличие от α -частиц, не обладают строго определённой энергией, и спектр их является не линейчатым, а сплошным – от нуля до $E_{\beta\text{макс}} \cong E_{\beta}$ со средней энергией $E_{\text{ср}}=0,4E_{\text{макс}}$. (рис. 3).

Периоды полураспада β -излучателей изменяются в широком диапазоне от 10^{-3} с до 10^{16} лет. Для β -распада возможны простые и сложные энергетические спектры в зависимости от того, находится образующийся нуклид в основном или возбуждённом состоянии. Вероятность β -перехода зависит от энергии β -распада как E^5 .

При позитронном β^+ -распаде из ядра вылетают позитрон и нейтрино. Позитронный распад наблюдается преимущественно у ядер с избытком протонов (недостатком нейтронов). Позитрон отличается от электрона только положительным знаком заряда. Позитронное излучение имеет непрерывный энергетический спектр с характерной величиной максимальной энергии. При β^+ -распаде атомный номер вновь образованного ядра уменьшается на единицу.

Позитроны, испускаемые при β^+ -распаде, отдают свою энергию при упругих столкновениях и объединяются с электронами; при этом под углом 180° испускаются два γ -кванта с энергией $0,51$ МэВ каждый (энергия $0,52$ МэВ, эквивалентна массе покоя электрона). Появление в спектре изотопа γ -излучения с энергией $0,51$ МэВ является косвенным доказательством позитронного распада у этого изотопа. В отличие от ядерного γ -излучения, аннигиляционное γ -излучение возникает вне ядра.

Аннигиляция – реакция превращения частицы и античастицы при их столкновении в какие-либо иные частицы, отличные от исходных. Наиболее изученной является аннигиляция электрон-позитронной пары. При низких энергиях сталкивающихся электрона и позитрона, а также при аннигиляции их связанного состояния – позитрония – образуются два или три фотона, в зависимости от ориентации спинов электрона и позитрона.

Если значение энергии превращения меньше $1,02$ МэВ, то излучение позитронов невозможно. В этом случае материнский нуклид переходит в дочерний путём захвата электрона из атомной оболочки (т.е. имеет место электронный захват).

Часто при α - или β -распадах образующийся дочерний нуклид находится не в основном, а в возбужденном состоянии. Переход нуклида из возбуждённого состояния в основное обычно происходит путём испускания γ -квантов. Так как исходное и конечное состояния обладают дискретными энергиями, то γ -излучение, испускаемое при переходе нуклида из возбуждённого в основное состояние, является моноэнергетическим. Для γ -излучения известны энергии 5÷7 МэВ, причём нижний предел попадает в области энергии характеристического рентгеновского излучения.

Электронный захват – вариант β -распада, при котором захват ядром электрона с одной из атомных оболочек, чаще всего с ближайшей к ядру K -оболочки (K -захват), реже – со следующих, L - и M -оболочек (соответственно, L и M -захват).

Общая формула электронного захвата



Электронный захват так же, как и β^+ -распад, наблюдается при избыточном числе протонов в ядре. Если энергия ядра недостаточна для излучения позитрона, то ядро может захватить периферический электрон атома, обычно с внутренней K -оболочки. Для таких электронов вероятность нахождения внутри ядра наибольшая. Процесс захвата электрона называют электронным захватом и обозначают аббревиатурой «ЭЗ». Так как вероятность нахождения электронов K -оболочки в атомном ядре является наибольшей, чаще всего наблюдается K -захват (KZ). L -Захват или M -захват наблюдается гораздо реже. При электронном захвате атомный номер нового радиоактивного ядра, как и при позитронном распаде, уменьшается на единицу, а массовое число не изменяется.

В случае захвата ядром орбитального электрона образуются два продукта: конечное ядро и нейтрино. Распределение энергий между ними является однозначным, причём практически вся энергия уносится нейтрино. Таким образом, спектр нейтрино при электронном захвате является моноэнергетическим в отличие от бета-распада.

В результате электронного захвата в K -оболочке атома образуется вакантное место, которое занимает один из внешних орбитальных электронов. Этот переход сопровождается испусканием характеристического рентгеновского излучения образующегося дочернего атома, что и позволяет установить наличие K -захвата. Например, при K -захвате ${}^{64}_{29}\text{Cu}$ наблюдается K_α -излучение ${}^{64}_{28}\text{Ni}$, которое используется для идентификации материнского нуклида.

Электронный захват сопровождается испусканием электронов Оже.

Оже-электроны — электроны, возникающие в результате возбуждения (ионизации) атомов с безызлучательной передачей энергии другому электрону (Оже-электрону), который может выйти за пределы атома.

Оже-эффект — автоионизация атома, проходящая в два этапа: 1) образование вакансии в одной из внутренних оболочек атома при его облучении (например, быстрыми электронами); 2) заполнение этой вакансии электроном одной из вышележащих оболочек этого же атома и одновременный вылет другого электрона (оже-электрона) с этой или с ещё более высоколежащей оболочки.

Переход Костера-Кронига — особый случай Оже-эффекта, в котором вакансия заполняется электроном внешнего подуровня той же оболочки.

Оже-эффект – явление, в котором возбуждённый атом возвращается в исходное невозбуждённое состояние путём испускания электрона с энергией, характерной для данного элемента. В ходе электронного захвата электрон удаляется с внутренней оболочки атома. В результате этого атом ионизируется. Ионизированное состояние атома неустойчиво, атом находится в нём до тех пор, пока электрон с более высокой орбиты не упадёт на вакансию, созданную электроном, покинувшим атом. Выделяющаяся при этом энергия может быть испущена в виде кванта характеристического рентгеновского излучения, но может быть передана третьему атомному электрону, который в результате вылетает из атома, т. е. наблюдается оже-эффект.

Изомерный переход (гамма-распад) — радиоактивный распад атомного ядра, происходящий из возбуждённого метастабильного состояния с излучением одного или нескольких γ -квантов.

Переход из возбуждённого в основное состояние часто происходит либо путём эмиссии отдельного γ -кванта, либо путём последовательной эмиссии нескольких квантов. Время жизни возбужденного ядра лежит между 10^{-11} с и 650 лет. Нуклиды, имеющие измеримое время жизни возбуждённого состояния ядра, называется метастабильными, например, ^{80m}Br ($T=4,4$ час).

Изомерный переход сопровождается γ -излучением. Атомный номер и массовое число при изомерном переходе не изменяются.

Для многих ядерных изомеров наблюдается внутренняя электронная конверсия: возбуждённое ядро, не излучая γ -квантов, передаёт свою избыточную энергию электронным оболочкам, вследствие чего один из электронов вылетает из атома. После внутренней конверсии возникает вторичное излучение в рентгеновской и оптической областях вследствие заполнения одним из электронов освободившегося места и последующих переходов. Участие электронных оболочек в конверсионных переходах приводит к тому, что время жизни соответствующих изомеров зависит (хотя и очень слабо) от химического состояния превращающихся атомов.

Внутренняя конверсия γ -излучения – явление, наблюдаемое при переходе возбуждённого атомного ядра в состояние с меньшей энергией, когда высвобождаемая энергия не излучается в виде γ -кванта, а передаётся непосредственно одному из электронов того же атома. При этом вместо γ -кванта испускается конверсионный электрон. Электроны могут быть испущены с различных оболочек атома, и соответственно различают К-, L-, M- и т.д. электроны. Энергия электрона равна разности энергии конвертированного ядерного перехода и энергии связи оболочки, с которой он испускается. Вероятность внутренней конверсии по отношению к вероятности перехода с испусканием γ -кванта характеризуется коэффициентом внутренней конверсии, определяемым, как отношение интенсивности потока конверсионных электронов к интенсивности γ -излучения для данного ядерного перехода.

Электроны внутренней конверсии – электроны, возникающие в тех случаях, когда энергия, излучаемая в обычных условиях в виде γ -лучей, передаётся одному из окружающих ядро электронов. Этот процесс можно представить как столкновение γ -кванта с одним из внешних электронов, причем энергия кванта передаётся электрону, который вылетает со своей орбиты. Энергия испускаемого электрона равна энергии γ -кванта за вычетом энергии связи электрона с ядром.

Внутренняя конверсия может быть легко обнаружена, так как конверсионные электроны (e^-) имеют линейчатый спектр в отличие от непрерывного спектра ядерных β -частиц. Внутренняя конверсия всегда сопровождается характеристическим рентгеновским излучением.

Важный вид радиоактивности связан со спонтанным делением ядер, в процессе которого некоторые достаточно тяжёлые ядра распадаются на два или три осколка. Спонтанное (самопроизвольное) деление впервые было обнаружено для природного урана. Ядра урана могут делиться различным образом, давая два осколка (например, ^{56}Ba , ^{36}Kr , ^{54}Xe , ^{38}Sr и т.п.).

Спонтанное деление – самопроизвольный распад тяжёлых ядер на два (редко – три или четыре) осколка – ядра элементов середины периодической таблицы.

Спонтанное деление становится энергетически выгодным для ядер с $Z > 50$, но из-за наличия потенциального барьера характерно лишь для самых тяжёлых элементов ($Z \geq 90$). В большинстве случаев делящиеся ядра являются α - или β -активными, а спонтанное деление оказывается маловероятным каналом распада. Известны, однако, изотопы, для которых спонтанное деление – это главный, а иногда и единственный канал распада. Таковы, например, ^{256}Fm ($T=160$ мин) и ^{254}Cf ($T=60,5$ суток).

Способность ядер к делению пропорциональна параметру деления Z^2/A . Периоды полураспада спонтанного деления уменьшаются с ростом отношения Z^2/A . Энергетической выгодности спонтанного деления отвечает условие $Z^2/A \geq 16$, мгновенному делению – условие $Z^2/A \geq 45$. Для нечётных ядер значение периода полураспада спонтанного деления в среднем на $3\div 4$ порядка больше, чем среднее значение периодов полураспада соседних чётно-чётных нуклидов. При спонтанном делении с наибольшей вероятностью реализуется несимметричное деление на тяжёлый и лёгкий осколки, заряды и массы которых составляют $\sim 60\%$ и 40% от заряда и массы делящегося ядра. Спонтанное деление сопровождается испусканием нейтронного (в среднем от 2 до 4 для разных ядер) и γ -излучения, а, кроме того, осколки деления оказываются перегруженными нейтронами и испытывают последовательный ряд β -распадов.

2.4 Ядерные реакции

Ядерные реакции – процессы, в которых атомные ядра претерпевают превращения в результате их взаимодействия с элементарными частицами, γ -квантами или атомными ядрами.

Следствием взаимодействия бомбардирующих частиц с ядрами мишени может быть:

1) Упругое рассеяние частиц, при котором ни состав, ни внутренняя энергия не меняются, а происходит лишь перераспределение кинетической энергии в соответствии с законами соударений.

2) Неупругое рассеяние частиц, при котором состав взаимодействующих ядер не меняется, но часть кинетической энергии бомбардирующего ядра расходуется на возбуждение ядра мишени.

3) Собственно ядерная реакция, в результате которой меняются внутренние свойства и состав взаимодействующих ядер.

В зависимости от вида частиц, вызывающих реакцию, ядерные реакции подразделяют на реакции под действием нейтронов, заряженных частиц или γ -квантов.

Уравнение ядерной реакции может быть записано в полной



или сокращённой форме



На основании закона эквивалентности энергии и массы можно вычислить энергию, выделяющуюся или затраченную при протекании ядерной реакции, если точно знать массу всех ядер и частиц, участвующих в реакции.

Для реакции, записанной в общем виде $A(x,y)B$, имеем

$$Q = (m_A + m_x - m_B - m_y)c^2, \quad (41)$$

где c – скорость света.

Или в мегаэлектронвольтах

$$Q = (m_A + m_x - m_B - m_y) \cdot 931,5 \text{ МэВ} \quad (42)$$

Энергия ядерной реакции – кинетическая энергия, выделяющаяся или поглощающаяся в процессе ядерной реакции; она равна разности энергий покоя частиц в начальном и конечном состояниях.

Если теплота реакции Q является отрицательной величиной, то недостающая энергия должна быть восполнена за счёт кинетической энергии бомбардирующей частицы. Однако не вся кинетическая энергия бомбардирующей частицы превращается в энергию возбуждения, так как часть её, а именно $m_x/(m_A + m_x)$, в виде энергии отдачи переходит к составному ядру. Кинетическая энергия, выделяющаяся при ядерной реакции, распределяется между продуктами реакции обратно пропорционально их массе.

Минимальное значение кинетической энергии налетающей частицы, при которой возможна эндотермическая реакция, называется пороговым.

Для данного вида налетающих частиц и ядер мишени возможно несколько типов ядерных реакций. Вероятность протекания той или иной из них зависит от характеристик сталкивающихся частиц и связана с сечением реакции

$$\sigma = n/n_0 N, \quad (43)$$

где n – число ядерных реакций в единицу времени; n_0 – поток бомбардирующих частиц в единицу времени [част/см²·с]; N – число ядер на 1 см² мишени.

Сечение реакции – величина, определяющая вероятность перехода системы взаимодействующих частиц в определенное конечное состояние. Сечение имеет размерность поверхности и обуславливает вероятность протекания ядерной реакции.

Ядерное эффективное сечение, ядерное сечение реакции, микроскопическое сечение реакции, σ , – величина, характеризующая вероятность взаимодействия частицы с ядром. Единица измерения эффективного сечения – барн (1 барн = 10^{-28} м² = 10^{-24} см² = 100 фм², по порядку величины соответствует поперечной площади атомного ядра). С помощью известных эффективных сечений вычисляют скорости ядерных реакций или количества прореагировавших частиц.

Вероятность взаимодействия частиц с ядром в единицу времени равна произведению сечения (выраженного в единицах площади) на поток падающих частиц (выраженный в количестве частиц, пересекающих за единицу времени единичную площадку). Если для одного входного канала могут осуществляться несколько выходных каналов, то отношения вероятностей выходных каналов реакции равно отношению их сечений.

Эффективное сечение определяет эффективность взаимодействия сталкивающихся частиц. Большинство сечений ядерных реакций имеют значения от 10^{-27} до 10^{-23} см², т.е. порядка геометрических сечений ядер, однако есть реакции, сечения которых много больше геометрических сечений ядра (порядка 10^{-18} см²) и реакции, имеющие сечения много меньше геометрических сечений.

Поток нейтронов, прошедший через пластину:

$$J = J_0 e^{-\sigma N_a d}, \quad (44)$$

где J_0 – поток нейтронов на входе в пластину, N_a – число атомов элемента A в единице объёма, σ – сечение поглощения, d – толщина пластины.

Величина сечения реакции зависит от типа и энергии частиц, а также характера их взаимодействия.

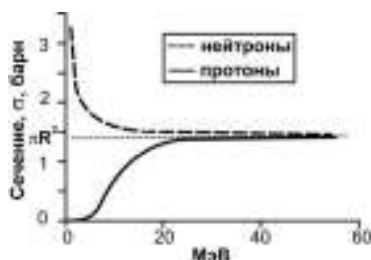
Рассмотрим теперь сечение ядерных реакций с участием нейтронов.

Так как нейтрон не имеет заряда, он может приблизиться к ядру на любое расстояние, не испытывая при этом отталкивания. Экзотермические ядерные реакции, т.е. реакции, для которых $Q > 0$, могут протекать под действием нейтронов с относительно низкой энергией. Поскольку с уменьшением скорости нейтронов вероятность нахождения их вблизи ядра возрастает, сечение реакций захвата нейтронов σ обратно пропорционально скорости нейтронов, v , (закон $1/v$):

$$\sigma \approx \frac{1}{v} \approx \frac{1}{\sqrt{E}}. \quad (45)$$

Графически этот закон представлен на рис. 4 (верхняя кривая).

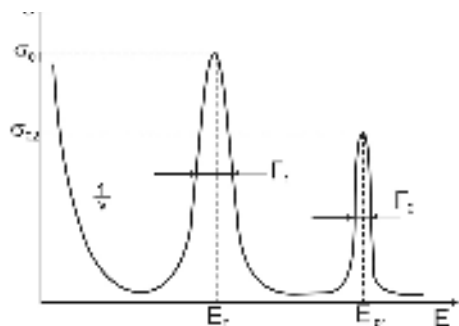
Рис. 4. Зависимость сечения ядерной реакции от энергии бомбардирующих частиц: незаряженные частицы (нейтроны) – вверх; заряженные частицы (протоны) – вниз. При высоких энергиях сталкивающихся частиц, сечение реакций стремится к πr_0^2 .



Энергетическая зависимость сечения ядерной реакции при использовании заряженных частиц имеет совершенно другой вид: сечение ядерной реакции, вызванной заряженной частицей, с ростом энергии возрастает (рис. 4, нижняя кривая).

Рис. 5. Зависимость сечения ядерной реакции от энергии нейтронов.

До сих пор рассматривались



случаи монотонной зависимости сечения ядерных реакций от энергии налетающей частицы. Однако часто такие зависимости нарушаются резонансными эффектами.

Резонансные ядерные процессы – процессы, для которых характерна резкая немонотонная зависимость эффективного сечения от энергий бомбардирующих частиц.

Из-за наличия одного или нескольких резонансов, картина зависимости сечения ядерной реакции от энергии налетающей частицы приобретает сложную форму (рис. 5).

Кинетика ядерной реакции $A(x,y)B$ описывается дифференциальным уравнением:

$$\frac{dN_b}{dt} = \sigma \Phi N_a, \quad (46)$$

где N_A и N_B – число атомов A и B в единице объёма; Φ – плотность потока частиц (частиц/(см²·с)); σ – сечение реакции превращения нуклида A в нуклид B .

Если в результате ядерной реакции образуется короткоживущий радионуклид, то необходимо учитывать его распад за время облучения:

$$\frac{dN_b}{dt} = \sigma \Phi N_a - \lambda N_b. \quad (47)$$

Если t – время облучения образца нейтронами, то количество ядер, образовавшихся в результате нейтронного облучения равно:

$$N_b(t) = \frac{\sigma \Phi N_a}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad (48)$$

где Φ – нейтронный поток, т.е. число нейтронов, проходящих за 1 сек через 1 см² мишени; N_a – число атомов активируемого изотопа в мишени, λ – постоянная распада образующегося изотопа, t – время облучения, σ – сечение активации.

Активность вещества, облучённого в течение времени t спустя время t^* после окончания облучения выражается формулой:

$$A(t, t^*) = \sigma \Phi N_a (1 - e^{-\lambda t}) e^{-\lambda t^*} \quad (49)$$

При малых временах активность линейно возрастает во времени, а затем стремится к стационарному состоянию. Облучать при времени больших трёх периодов полураспада изотопа обычно не имеет смысла.

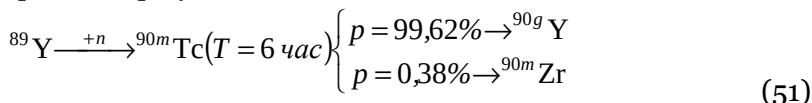
Выход ядерной реакции Y равен доле частиц, вступающих в реакцию с ядрами мишени. Для тонкой мишени:

$$Y_i = \sigma_i N_j \quad (50)$$

Самый большой выход в ядерных реакциях характерен для случая бомбардировки нейтронами, т.к. при этом отсутствует электростатическое взаимодействие нейтронов с ядром.

Реакции под действием нейтронов наиболее вероятны в области низких энергий налетающих нейтронов. В случае низкоэнергетических нейтронов закон $\sigma \sim 1/\sqrt{E}$ выполняется для большинства ядер. Отклонения от него наблюдаются в области энергий $1 \div 100$ эВ, в которой на монотонной кривой, следующей закону $1/v$, появляются пики (резонансы).

Зависимость сечения ядерной реакции от энергии нейтронов (иногда довольно сложная) существенно затрудняет расчёт выхода продуктов ядерной реакции. Проиллюстрируем это на конкретном примере получения радиоактивного ^{90}Y путем облучения нейтронами стабильного ^{89}Y . ^{90}Y ($T=64$ ч), применяемый в медицине для поверхностной и внутритканевой лучевой терапии, образуется по схеме:



При расчёте наработки ^{90}Y ввиду того, что выход ^{90m}Zr пренебрежительно мал, образование метастабильного ^{90m}Y обычно не учитывается, поэтому реакция получения ^{90}Y обозначается как $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$.

Реакция $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$ является реакцией нейтронозахватного типа, сечение которой максимально в тепловой области спектра нейтронов, где оно подчиняется закону $1/E$, где E – энергия нейтрона, участвующего в реакции.

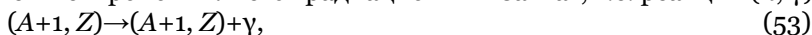
Расчёт выхода конечного радионуклида (^{90}Y) ведут решением системы линейных дифференциальных уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = -\int \sigma(E)\phi(E)dE \cdot N_1 \\ \frac{dN_2}{dt} = -\int \sigma(E)\phi(E)dE \cdot N_1 - \lambda N_2 \end{array} \right. \quad (52)$$

где N_1 – количество ядер изотопа мишени ^{90}Y ; N_2 – количество ядер изотопа продукта ^{89}Y ; $\sigma(E)$ – энергетическая зависимость сечения реакции $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$; $\phi(E)$ – зависимость плотности потока нейтронов от энергии; λ – постоянная распада изотопа-продукта ^{90}Y .

Функционал $\int \sigma(E)\phi(E)dE \cdot N_1$ определяющий скорость реакции обычно рассчитывается на компьютере.

Одним из самых распространённых видов ядерных реакций под действием нейтронов является радиационный захват, т.е. реакция (n, γ) :



в результате которой образуется ядро $(A+1, Z)$, обычно являющееся β^- -радиоактивным.

Экзотермическая реакция радиационного захвата протекает на всех ядрах (за исключением ^3He и ^4He). Сечение для тепловых нейтронов в зависимости от нуклида варьируется в широких пределах от 0,1 до $10^3 \div 10^6$ барн, для быстрых нейтронов – от 0,1 до несколько барн.

Реакции, в которых после захвата ядрами нейтронов испускаются заряженные частицы, например, (n,p) , (n,α) или $(n,2n)$ -реакции имеют энергетический барьер.

Под действием нейтронов с энергией $E_n \approx (0,5 \div 10)$ МэВ возможна реакция вида:



Обычно (n,p) -реакции имеют $Q > 0$ (так как $m_n > m_p$), а если $Q < 0$, то $|Q| \approx 1$ МэВ. Для осуществления этой реакции нейтрон должен иметь достаточно большую энергию.

Очень широко используются в ядерной физике реакции вида (n, α) :
 $(A, Z) + n \rightarrow (A-3, Z-2) + {}^4_2\text{He}$. (55)

Для эффективного протекания (n, α) -реакций необходимы нейтроны с энергиями $0,5 \div 10$ МэВ. Однако в некоторых случаях реакция с большой вероятностью протекает на тепловых нейтронах.

Деление ядер на две части с выделением энергии может происходить, если число нуклонов в них превышает 130. Барьер деления нуклидов с $A \approx 130$ равен 100 МэВ, а нуклидов с $A \approx 200$ — только 30 МэВ. Барьер деления тяжёлых ядер (с $A > 230$) менее 10 МэВ.

При облучении тяжёлых ядер нейтронами с энергией $E_n > 1$ МэВ (а для некоторых изотопов урана и плутония даже тепловыми нейтронами) происходит реакция разделения тяжёлого ядра на два осколка с массами, примерно относящимися, как 2:3:



где $A_1 + A_2 = A + 1$, $Z_1 + Z_2 = Z$, ν -число нейтронов, образующихся в процессе деления.

Ядерная реакция деления обозначается (n, f) .

В процессе деления ядра высвобождается энергия $Q \approx 200$ МэВ, значительную часть которой уносят осколки в форме кинетической энергии. Осколки, образующиеся при делении, сильно перегружены нейтронами, вследствие чего они дают начало β -радиоактивным цепочкам из продуктов деления. В процессе деления испускаются мгновенные нейтроны. Продукты деления испускают запаздывающие нейтроны.

При делении ядер под действием тепловых нейтронов число вторичных нейтронов на один акт деления, ν_n , возрастает с увеличением массового числа делящихся ядер: $\nu_n = 2,08$ (${}^{229}\text{Th}$), $2,407$ (${}^{235}\text{U}$) и $3,832$ (${}^{245}\text{Cm}$). Образование в ходе деления ядра нескольких нейтронов позволяет осуществить в атомном реакторе управляемую цепную реакцию деления.

Вынужденное и спонтанное деление происходят не симметрично относительно масс продуктов: отношение масс тяжёлого и лёгкого осколков равно примерно 3/2. При делении ${}^{235}\text{U}$ тепловыми нейтронами образуется около 30 различных пар осколков неравной массы. Самый лёгкий из них имеет массовое число 72, самый тяжёлый — 161.

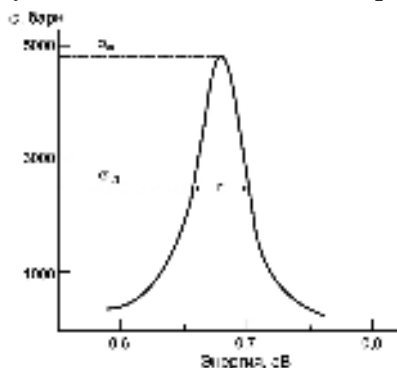
Реакции $(n, 2n)$ являются эндонергетическими и имеют порог, ≈ 10 МэВ.

Нейтрон с энергией в несколько сот кэВ после попадания в ядро может перевести его в возбуждённое состояние и снова вылететь из него (может вылететь не тот нейтрон, что влетел), но уже с меньшей энергией. Такой процесс называется процессом неупругого рассеяния нейтрона. Неупругое рассеяние (n, n') нейтронов происходит в том случае, когда кинетическая энергия вылетающего из составного ядра нейтрона меньше первичного, а конечное ядро образуется в возбуждённом состоянии.

Под действием α -частиц, образующихся при распаде природных радионуклидов, осуществляются ядерные реакции только на лёгких ядрах, т.к. тяжёлые ядра имеют высокий кулоновский барьер, величина которого значительно превышает кинетическую энергию α -частиц. Основными видами ядерных реакций, протекающих под действием α -частиц от природных радионуклидов, являются реакции типа (α, p) и (α, n) . Под действием протонов возможны следующие ядерные реакции: (p, α) , (p, n) , (p, p) , (p, γ)

и (p, d) . Реакции (p, α) обычно бывают экзотермическими. На тяжёлых ядрах их вероятность невелика, на лёгких ядрах она выше. Реакции (p, n) на стабильных ядрах всегда бывают эндотергическими и имеют порог выше 0,8 МэВ (обычно $1 \div 3$ МэВ). Ядерные реакции под действием дейтронов характеризуются наиболее высоким выходом по сравнению с другими ядерными реакциями под действием заряженных частиц.

Фотоядерные реакции — ядерные реакции, происходящие при поглощении γ -квантов ядрами атомов. Явление испускания ядрами нуклонов при этой реакции называется ядерным фотоэффектом. Обычно под действием γ -лучей идут реакции типа (γ, n) , (γ, p) и (γ, α) и др. Для всех ядер (за исключением очень лёгких) сечение σ_γ при малых и больших энергиях γ -кванта мало, а в области (10÷20 МэВ) имеется высокий широкий максимум, называемый гигантским резонансом (рис. 6).



Резонансная энергия меняется по закону:

$$E_{\text{рез}} \propto A^{-1/6}. \quad (57)$$

Рис. 6. Резонансное поведение (n, γ) реакции (гигантский резонанс).

Термоядерная реакция (ядерная реакция синтеза) — разновидность ядерной реакции, при которой лёгкие атомные ядра объединяются в более тяжелые. Для этого ядра нужно преодолеть силу электростатического отталкивания, т.е. они должны обладать большой кинетической энергией.

Соединение лёгких ядер в более тяжелые сопровождается выделением большого количества энергии.

Пример:



Энерговыделение в этой реакции, рассчитанное на один нуклон (3,5 МэВ), значительно превосходит выделение энергии в процессах деления тяжёлых ядер (0,85 МэВ).

3. ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

В данной главе мы рассмотрим основные свойства ионизирующих излучений, используемых в медицине, и обсудим процессы их взаимодействия с веществом.

3.1 Виды ионизирующих излучений

Начнём с определения некоторых понятий.

Альфа-излучение — корпускулярное излучение, состоящее из α -частиц (ядер ${}^4\text{He}$), испускаемых при радиоактивном распаде ядер или при ядерных реакциях.

Аннигиляционное излучение — фотонное излучение, возникающее в результате аннигиляции частицы и античастицы (например, при взаимодействии β -электрона и β^+ -позитрона).

Бета-излучение — корпускулярное излучение с непрерывным энергетическим спектром, состоящее из отрицательно заряженных электронов (β -частицы) или положительно заряженных позитронов (β^+ -частицы) и возникающее при радиоактивном β -распаде ядер или нестабильных элементарных частиц. Характеризуется граничной (максимальной) энергией электронов (позитронов).

Гамма-излучение — фотонное излучение, возникающее при ядерных превращениях или аннигиляции частиц (диапазон энергий от десятков кэВ до нескольких МэВ).

Ионизирующее излучение» (радиация) — вид излучения, который изменяет физическое состояние атомов или атомных ядер, превращая их в электрически заряженные ионы или продукты ядерных реакций (видимый свет и ультрафиолетовое излучение не относят к ионизирующим излучениям).

Корпускулярное излучение — ионизирующее излучение, состоящее из частиц с массой, отличной от нуля (α -, β -частиц, нейтронов и др.).

Косвенно ионизирующее излучение — ионизирующее излучение, состоящее из незаряженных частиц, которые могут создавать непосредственно ионизирующее излучение и (или) вызывать ядерные превращения (косвенно ионизирующее излучение может состоять из нейтронов, фотонов и др.).

Нейтронное излучение — поток нейтронов, которые преобразуют свою энергию в упругих и неупругих взаимодействиях с ядрами атомов.

Протонное излучение — излучение, образующееся в процессе самопроизвольного распада нейтронно-дефицитных атомных ядер или как пучок на выходе ионного ускорителя (например, синхрофазотрона).

Рентгеновское излучение — фотонное излучение, состоящее из тормозного и (или) характеристического излучения, генерируемое, например, рентгеновскими трубками. Занимает спектральную область между гамма- и ультрафиолетовым излучением в пределах длин волн 10^{-3} – 100 нм (10^{-12} – 10^{-5} см). Энергетический диапазон 100 эВ– $0,1$ МэВ. Рентгеновские лучи с длиной волны менее $0,2$ нм ($E > 50$ кэВ) называются жёсткими, с длиной волны более $0,2$ нм ($E < 50$ кэВ) — мягкими рентгеновскими лучами.

Синхротронное (или магнитотормозное) излучение — электромагнитное излучение, испускаемое заряженными частицами, движущимися по искривлённым магнитным полем траекториям с релятивистскими скоростями.

Тормозное излучение — электромагнитное излучение, испускаемое заряженной частицей при её рассеянии (торможении) в электрическом поле, характеризуется непрерывным энергетическим спектром. Иногда в понятие тормозного излучения включают также излучение релятивистских заряженных частиц, движущихся в макроскопических магнитных полях (синхротронное излучение).

Фотонное излучение — электромагнитное косвенно ионизирующее излучение, возникающее при изменении энергетического состояния атомных ядер или при аннигиляции частиц.

Характеристическое излучение — фотонное излучение с дискретным энергетическим спектром, возникающее при изменении энергетического состояния электронов атома.

Табл. 1. Свойства некоторых видов корпускулярной радиации.

Частица	Символ	Заряд	Масса (аеи)	Энергетический эквивалент
Альфа	α , ${}^4\text{He}^{2+}$	+2	4,0028	3727
Протон	p , ${}^1\text{H}^+$	+1	1,007593	938
Электрон	e^- , β^-	-1	0,000548	0,511
Позитрон	e^+ , β^+	+1	0,000548	0,511
Нейтрон	n^0		1,008982	940

К ионизирующим излучениям относят фотоны электромагнитного излучения (γ - и рентгеновское излучение с длиной волны менее 20 нм) и корпускулярные излучения. Фотонное излучение с энергией от 50 эВ до 500 эВ называют рентгеновским излучением, а при более высоких энергиях — гамма-излучением. Ионизирующее электромагнитное излучение может быть γ -излучением, сопутствующим β -распаду или возникшем при аннигиляции позитронов, а может быть рентгеновским тормозным или характеристическим излучением.

Электромагнитное излучение — распространяющееся в пространстве возмущение электромагнитного поля (т. е. взаимодействующих друг с другом электрического и магнитного полей).

Электромагнитное излучение — комбинация электрического и магнитного полей, синусоидально изменяющихся в пространстве и времени. Скорость движения волны, u [м/с], связана с длиной волны, Λ [м], и частотой колебаний, ν [1/с]: $u = \Lambda \cdot \nu$, а так как u обычно постоянна, то $\nu = c/\Lambda$, $c = 3 \cdot 10^8$ м/с — скорость света.

Энергия электромагнитного излучения (эВ):

$$E = h\nu = 1250/\Lambda = mc^2, \quad (1)$$

где $h = 6,626 \cdot 10^{-34}$ Дж·с = $4,135 \cdot 10^{-15}$ эВ·с.

Электромагнитное излучение имеет широкий спектр энергий и различные источники: γ -излучение атомных ядер и тормозное излучение ускоренных электронов, радиоволны и др. (табл. 1, рис. 1). На шкале электромагнитных волн γ -излучение граничит с жёстким рентгеновским излучением, занимая область более высоких частот. Оно возникает при распаде радиоактивных ядер и элементарных частиц, взаимодействии быстрых заряженных частиц с веществом, аннигиляции электронно-позитронных пар и др. Гамма-излучение обладает малой длиной волны ($\Lambda < 10$ нм) и ярко выраженными корпускулярными свойствами, т.е. ведёт себя подобно потоку частиц (γ -квантов, или фотонов) с энергией $h\nu$.

В медицине широко применение находит тормозное излучение, возникающее при прохождении ускоренных электронов в среде. В зависимости от энергии возникающего электромагнитного излучения его относят к рентгеновскому излучению (энергии десятки и сотни кэВ) или к γ -излучению (энергии единицы или десятки МэВ, но на ускорителях достигают энергий в несколько десятков ГэВ). Излучение рентгеновского диапазона обычно получают с помощью рентгеновских трубок.

Интенсивность тормозного излучения пропорциональна квадрату ускорения заряженной частицы. Так как ускорение обратно пропорционально массе частицы, то в одном и том же поле тормозное излучение электрона в миллионы раз мощнее излучения протона. Поэтому чаще всего используется тормозное излучение, возникающее при рассеянии электронов в электростатическом поле атомных ядер и электронов.

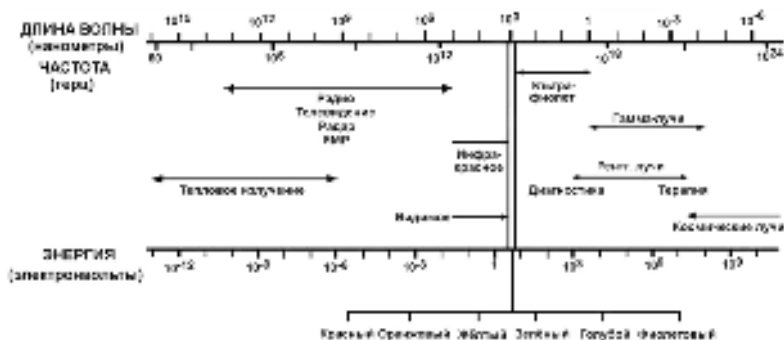


Рис. 1. Параметры электромагнитных излучений (представлены интервалы энергий, представляющих интерес для медицины).

Спектр фотонов тормозного излучения непрерывен и обрывается при максимально возможной энергии, равной начальной энергии электрона. Так как интенсивность тормозного излучения пропорциональна Z^2 , то для увеличения выхода фотонов тормозного излучения в электронных пучках используются мишени из веществ с большими Z .

К корпускулярному ионизирующему излучению относят α -излучение, электронное, протонное, нейтронное и мезонное излучения. Корпускулярное излучение, состоящее из потока заряженных частиц (α -, β -частиц, протонов, электронов), кинетическая энергия которых достаточна для ионизации атомов при столкновении с ними, относится к классу непосредственно ионизирующего излучения. Нейтроны сами не производят ионизацию, но в процессе взаимодействия со средой высвобождают заряженные частицы (электроны, протоны), способные ионизировать атомы и молекулы среды, через которую проходят. Нейтронное излучение относят к косвенно ионизирующим излучениям.

Нейтроны существенно различаются по своим энергиям. Для энергетической характеристики нейтронного излучения используют понятие спектра нейтронов. Нейтроны квалифицируют по скорости движения:

- Релятивистские нейтроны, с энергией более 10^{10} эВ;
- Быстрые нейтроны, с энергией больше 0.1 МэВ (иногда больше 1 МэВ)
- Медленные нейтроны – нейтроны с энергией менее 100 КэВ.

или по «температуре»:

- Надтепловые нейтроны, с энергией от 0.025 до 1 эВ;
- Горячие нейтроны, с энергией порядка 0.2 эВ;
- Тепловые нейтроны, с энергией примерно 0,025 эВ;
- Холодные нейтроны, с энергией от $5 \cdot 10^{-5}$ эВ до 0.025 эВ;
- Очень холодные нейтроны, с энергией $2 \cdot 10^{-7}$ – $5 \cdot 10^{-5}$ эВ;
- Ультрахолодные нейтроны, с энергией менее $2 \cdot 10^{-7}$ эВ.

Взаимодействие нейтронов с атомами является слабым, что позволяет нейтронам глубоко проникать в вещество.

Электронное излучение — обычно пучок электронов на выходе электронного ускорителя. Оно характеризуется средней энергией излучения и дисперсией (разбросом), а также шириной пучка. Специальными мерами можно получить моноэнергетический узкий пучок высокоэнергетических электронов.

Бета-излучение сопровождает самый распространенный тип радиоактивного распада ядер — β -распад. Так как скорость β -частиц значительно выше скорости α -частиц, они реже взаимодействуют с атомами среды; плотность ионизации на единицу пробега у них в сотни раз ниже, чем у α -частиц, а пробег в воздухе достигает 10 м. В биологической мягкой ткани пробег равен 10÷12 мм. Поглощается такое излучение слоем алюминия толщиной 1 мм. В отличие от электронного излучения, β -излучение сопровождается потоком антинейтрино для электронов и нейтрино для позитронов. Позитронное излучение сопровождается ещё и аннигиляционным γ -излучением (с энергией 0,51 и/или 1,02 МэВ).

3.2 Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом

Корпускулярное и электромагнитное излучения взаимодействуют преимущественно с электронами атомов. При этом происходит возбуждение и ионизация атомов.

Энергия излучения, переданная веществу, — разность между суммарной энергией всех заряженных и незаряженных частиц (без учёта энергии покоя), входящих в данный объём вещества, и суммарной энергией всех частиц, выходящих из этого объёма, плюс изменение энергий, связанное с массой покоя частиц при ядерных превращениях, происходящих в объёме.

Сечение взаимодействия ионизирующих частиц — вероятность взаимодействия ионизирующих частиц с одним атомом, электроном, ядром атома или всеми атомами (электронами, ядрами), находящимися в данном объёме вещества. Размерность $[см^2]$, единица измерения эффективного сечения — барн ($1 \text{ барн} = 10^{-23} \text{ см}^2 = 10^{-28} \text{ м}^2$).

Полное сечение взаимодействия — сумма всех сечений взаимодействия с веществом ионизирующих частиц данного вида, соответствующих различным процессам или реакциям: $\sigma = \sum \sigma_i [см^2]$.

Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом бывает двух типов: упругое и неупругое.

Упругое рассеяние частиц — процесс столкновения частиц, в результате которого меняются только их импульсы, а внутреннее состояние остаётся неизменным.

Неупругое рассеяние частиц — столкновение частиц, приводящее к изменению их внутреннего состояния, превращению в другие частицы или дополнительному возникновению новых частиц.

При неупругом взаимодействии ионизирующего излучения в виде α - и β -частиц с электронными оболочками атомов среды его энергия затрачивается на ионизацию и возбуждение атомов среды, т.е. излучение оказывает прямое ионизирующее действие на вещество, в котором распространяется. Взаимодействие γ -излучения с электронными оболочками атомов вещества называют косвенно ионизирующим излучением.

Количественно ионизирующее действие излучения характеризуют удельной ионизацией. Удельная ионизация, создаваемая γ -излучением, в $5 \cdot 10^4$ раз меньше удельной ионизации α -частицами и в 50 раз меньше удельной ионизации β -частицами такой же энергии.

Первыми результатами действия излучения на вещество являются ионизация и возбуждение.

Ионизация – образование положительных и отрицательных ионов и свободных электронов из электрически нейтральных атомов и молекул. Термином «ионизация» обозначают как элементарный акт (ионизация атома, молекулы), так и совокупность множества таких актов (ионизация газа, жидкости).

Возбуждение атома и молекулы – квантовый переход атома или молекулы с более низкого (например, основного) уровня энергии на более высокий при поглощении ими фотонов или при столкновениях с электронами и др. частицами.

При ионизации излучение «выбивает» электрон из атома, создавая свободный электрон + ион (атом с зарядом $+1$). Если энергия излучения превышает энергию связи электрона в атоме, но недостаточна для ионизации, то происходит возбуждение атома с переходом электрона на более высокую орбиту. И после ионизации и после возбуждения атом имеет более высокую энергию. Ионизированный или возбуждённый атом возвращается в основное состояние путём перераспределения электронов. При этом воссоздается атом и испускается энергия – характеристическое излучение: инфракрасное, оптическое или рентгеновское.

Вероятность ионизации зависит от величины энергии связи электрона с ядром, которая тем выше, чем ближе электронная оболочка к ядру и чем больше протонов находится в ядре.

При попадании излучения на вещество, часть излучения отражается от вещества (альbedo), а часть рассеивается в самом веществе.

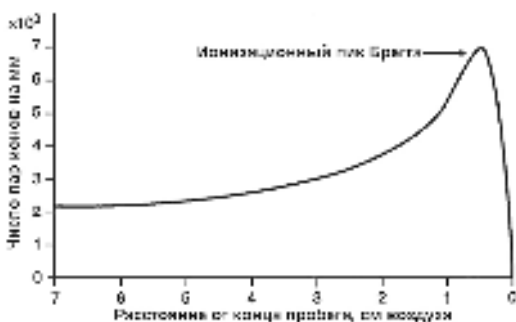
Взаимодействие ускоренных до высоких энергий положительно заряженных частиц (протонов, дейтронов, α -частиц) с веществом зависит от их типа, заряда, массы и энергии. Здесь доминирует взаимодействие с электронами атомов. Энергия налетающей частицы теряется в каждом соударении. Обычно частица в одном соударении с электроном теряет $1/500$ часть от своей первоначальной энергии. Каждое из этих столкновений приводит к образованию пары ионов. Удельная потеря энергии заряженной частицы не зависит от массы этой частицы, а зависит от концентрации электронов в среде и квадратично зависит от заряда частицы, причём является функцией её скорости.

Основная часть ионизации происходит в две стадии. На первой стадии налетающая частица непосредственно выбивает из атомов электроны – *первичная* ионизация. Чем выше кинетическая энергия первичных электронов, тем меньше их в спектре. Достаточно энергичные из них (кэВ – и даже МэВ-ные), называемые δ -электронами, в свою очередь, производят *вторичную* ионизацию. Полное число ион-электронных пар, произведенное в результате первичной и вторичной ионизации, пропорционально ионизационным потерям и меняется в широких пределах для разных веществ. Так, на образование одной пары в газообразном аргоне требуется 26 эВ, а в полупроводнике всего ~ 3 эВ.

Энергетические потери заряженной частицы в неупругих (возбуждение и ионизация) и упругих столкновениях с атомами относят к иониза-

ционными потерям. На создание одной ионной пары в одном и том же веществе все заряженные частицы тратят одинаковую энергию, из которой одна половина идёт на ионизацию, а другая – на возбуждение и на упругие столкновения с молекулами. При прохождении α -частицей с энергией $E_\alpha=4,2$ МэВ (^{238}U) до момента её поглощения образуется 10^5 пар ионов. В конце пути α -частицы, где она имеет меньшую энергию, удельная ионизация существенно выше (7000 пар ионов на 1 мм пути), чем в начале пути (3000 пар ионов).

Удельные потери энергии на ионизацию — отношение энергии заряженной частицы, теряемой на ионизацию среды при прохождении некоторого расстояния, к длине этого отрезка пути. Эти потери возрастают с уменьшением энергии частицы (α -частицы или протона) и особенно резко перед её остановкой в веществе (пик Брэгга, рис. 2). Этот эффект используется в терапии рака, где очень важно обеспечить максимальное выделение энергии в глубоко расположенной опухоли, причиняя при этом минимальный вред окружающей здоровой ткани.



ется в терапии рака, где очень важно обеспечить максимальное выделение энергии в глубоко расположенной опухоли, причиняя при этом минимальный вред окружающей здоровой ткани.

Рис. 2. Зависимость удельной ионизации воздуха (число пар ионов на 1 мм пути) α -частицами ^{214}Po с энергией 7,69 МэВ от расстояния, отсчитываемого от конца

пробега (кривая Брега).

Заряженная частица проходит в веществе некоторое расстояние, прежде чем она потеряет всю свою кинетическую энергию. Пробегом тяжёлой частицы называют длину траектории (трека), по которой движется частица в веществе с момента входа в вещество до полной стабилизации. Величина пробега R определяется удельными потерями энергии. Чем больше плотность атомных электронов и заряд частицы, тем выше эти потери и тем меньше пробег частицы в веществе.

Тяжёлые заряженные частицы, взаимодействующие в основном с атомными электронами, мало отклоняются от направления своего первоначального движения — треки прямолинейны. Поэтому пробег тяжелой частицы измеряют расстоянием от источника частиц до точки её остановки. Пробег увеличивается с возрастанием начальной энергии, причём массивные частицы обладают меньшими скоростями, чем лёгкие. Медленно движущиеся частицы взаимодействуют с атомами более эффективно и быстрее растрачивают свою энергию. Длина пробега α -частицы с энергией 4 МэВ в воздухе 2,5 см, а в воде или в мягких тканях животных и человека — сотые доли миллиметра.

По сравнению с α -излучением ионизирующее действие ускоренных электронов и β -частиц на единицу длины пройденного пути в веществе (удельная ионизация) меньше, а их проникающая способность больше.

При увеличении энергии электрона удельные ионизационные потери сначала уменьшаются (вплоть до кинетических энергий, равных удвоенной энергии покоя электрона), а затем медленно увеличиваются. Энер-

гия электронов $E_{\text{крит}}$, при которой величина удельных радиационных потерь равна величине удельных ионизационных потерь ($K=1$), называется критической. Критическая энергия для железа ($Z = 26$) равна 31 МэВ, а для свинца ($Z=82$) – 9.8 МэВ. При энергиях электрона выше критической радиационные потери преобладают над ионизационными.

Удельные потери энергии электронов с кинетической энергией E складываются из суммы ионизационных и радиационных потерь.

Высокоэнергетические электроны в основном теряют свою энергию в результате соударения с электронами атома. Небольшая часть налетающих электронов замещают собой электроны атома, что сопровождается выделением теплоты (инфракрасного излучения). Большая часть начальных электронов выбивает электроны из атома, в результате чего атом ионизируется, и генерируются дельта-лучи (электроны с ещё достаточно большими энергиями, чтобы осуществлять ионизацию других атомов среды). Радиационные потери приводят к генерации характеристического (последствия выбивания электрона с K -оболочки атома) и тормозного рентгеновского излучения. Для электронов вводится понятие «эффективный пробег», который определяется минимальной толщиной вещества, соответствующей полному поглощению электронов.

Скорость, с которой электрон передает энергию материалу, определяется линейной передачей энергии (ЛПЭ) и выражается в терминах количества энергии, переданной веществу на единице пути. Типичной единицей ЛПЭ является килоэлектровольт на микрометр (кэВ/мкм). В конкретном материале ЛПЭ обратно пропорциональна скорости электрона. По мере того, как электрон теряет энергию, его скорость уменьшается, и значение ЛЭП увеличивается. Значения ЛПЭ в мягкой биологической ткани для нескольких энергий электронов даны в табл. 3.

Линейная передача энергии (ЛПЭ) — физическая характеристика качества ионизирующего излучения; величина ионизационных потерь энергии на единице пути в веществе. ЛПЭ определяется как отношение полной энергии dE , переданной веществу частицей вследствие столкновений на пути dl , к длине этого пути: $L=dE/dl$. Для незаряженных частиц ЛПЭ не применяется, но используются значения ЛПЭ их вторичных заряженных частиц, образующихся в веществе. Измеряют в эВ/нм. Значения ЛПЭ варьируются от 0.2 для высокоэнергетических фотонов до 10^4 эВ/нм для осколков деления ядер урана. Понятие широко используется в радиобиологии при оценке радиобиологических эффектов от различных типов излучений.

Табл. 3. Линейная передача энергии электронов в биологической ткани

Энергия электрона, кэВ	ЛПЭ, кэВ/мкм
1000	0,2
100	0,3
10	2,2
1	12,0

Эффективность воздействия радиации на биологические объекты зависит от величины её ЛПЭ. При этом, некоторые биологические эффекты усиливаются с ростом ЛПЭ, другие уменьшаются, а третьи при росте ЛПЭ сначала увеличиваются, а затем уменьшаются.

Ослабление β -излучения с непрерывным энергетическим спектром описывается законом, представляющим собой суперпозицию, возникающую при сложении множества линейных кривых ослабления, соответствующих моноэнергетическим электронам со всевозможными энергиями от нулевой до максимальной энергии E_{max} данного спектра β -излучения. Однако начальный участок кривой поглощения (при толщинах менее $0,3R_{max}$) довольно хорошо описывается экспоненциальной зависимостью:

$$J = J_0 e^{-\mu d}, \quad (2)$$

где J и J_0 – интенсивности излучения в присутствии поглотителя с толщиной d и в отсутствие его, μ – линейный коэффициент ослабления излучения.

Помимо линейного, часто используется массовый коэффициент ослабления излучения $\mu_m = \mu / \rho$ (см²/г).

Слой половинного ослабления β -излучения:

$$\Delta_{1/2} = \lg 2 / \mu = 0,693 / \mu. \quad (3)$$

Для электронов с E_{max} более 0,8 МэВ максимальный пробег R_{max} равен $7,2 \Delta_{1/2}$.

Рассмотрим теперь особенности прохождения высокоэнергетического фотонного излучения (например, γ -излучения) через вещество.

При прохождении через вещество кванты волнового ионизирующего излучения взаимодействуют с электронами и ядрами, в результате их интенсивность уменьшается. Основным процессом при этом является ионизация атома.

Замечание. Энергии излучения в рентгенографии варьируются в интервале 30÷522 кэВ, что приводит к ионизации одним квантом 10÷40000 атомов.

При взаимодействии γ -излучения с веществом возможны следующие процессы: рэлеевское (упругое) рассеяние, комптоновское рассеяние, фотоэффект, образование электрон-позитронных пар и фотоядерные реакции.

Рэлеевское рассеяние (γ, γ) – когерентное рассеяние электромагнитного излучения без изменения длины волны (называемое также упругим рассеянием) на частицах, неоднородностях или других объектах, когда частота рассеиваемого излучения существенно меньше собственной частоты рассеивающего объекта или системы.

Комптоновское рассеяние (γ, γ', e^-) – упругое рассеяние фотона на свободном или слабо связанном электроне, сопровождающееся увеличением длины волны. Определяет непрозрачность вещества для жёстких рентгеновских и гамма-лучей. Частным случаем комптоновского рассеяния в пределе низкочастотных фотонов и электронов малой энергии является томсоновское рассеяние. Рассеяние фотона на покоящемся электроне в силу законов сохранения энергии и количества движения сопровождается уменьшением энергии фотона и передачей её электрону. Рассеяние низкочастотных фотонов на ультрарелятивистских электронах приводит к увеличению энергии фотонов – обратный комптон-эффект.

Фотоэффект (γ, e^-) – явление, связанное с освобождением электронов твердого тела (или жидкости) под действием электромагнитного излучения.

Рождение пар (γ, e^+, e^-) – обратный аннигиляции процесс, в котором возникают пары частица-античастица (например, электрон и позитрон).

Фотоядерные реакции – ядерные реакции, происходящие при поглощении γ -квантов ядрами атомов ((γ, n) , (γ, p) и (γ, α) и др.). Так как энергия связи нукло-

нов в ядре обычно 7 МэВ или выше, то этот процесс протекает при энергиях, не используемых в радиационной терапии.

Вероятность рэлеевского (упругого) рассеяния мала и резко уменьшается с увеличением энергии излучения. Вероятность потери энергии в процессе фотоэффекта и комптоновского рассеяния снижается с ростом энергии γ -излучения, а вероятность образования электрон-позитронных пар растёт (начиная с энергии 1,02 МэВ). Вероятность потери энергии γ -квантов с ростом параметра Z пропорциональна Z – для комптоновского рассеяния, Z^2 – для процессов образования электрон-позитронных пар и Z^4 – для процессов фотоэффекта. С ростом параметра Z и энергии γ -излучения вероятность процессов увеличивается в ряду: фотоэффект – комптоновское рассеяние – возникновение электрон-позитронных пар.

Фотоэффект – такое взаимодействие γ -кванта с атомом, при котором γ -квант поглощается (исчезает), а из атома вырывается электрон. Одна часть энергии γ -кванта E_γ расходуется на разрыв связи электрона с ядром ϵ_e , другая часть преобразуется в кинетическую энергию электрона E_{e-} :

$$E_\gamma = E_{e-} + \epsilon_e \quad (4)$$

При фотоэффекте часть энергии первичного γ -кванта преобразуется в энергию электронов (фотоэлектроны и электроны Оже), а часть выделяется в виде характеристического излучения.

В первом приближении можно считать, что вероятность фотоэффекта пропорциональна E^{-3} .

После вылета фотоэлектрона в атомной оболочке образуется вакансия. Переход менее связанных электронов на вакантные уровни сопровождается выделением энергии, которая может передаваться одному из электронов верхних оболочек атома, что приводит к его вылету из атома (эффект Оже).

Взаимодействие γ -кванта с со слабо связанным атомным электроном в комптон-эффекте представляется как столкновение двух упругих

шариков с массами $m_\gamma = \frac{E_\gamma}{c^2}$ и m_e . При этом часть энергии γ -кванта преоб-

разуется в кинетическую энергию электронов отдачи, а часть энергии уносит рассеянный фотон. Вероятность рассеяния γ -квантов в случае эффекта Комптона зависит от плотности атомных электронов в веществе-поглотителе: $n_e \sim Z$. Рассеяние γ -квантов происходит главным образом на слабосвязанных электронах внешних оболочек атомов. При этом линейный коэффициент ослабления комптон-эффекта пропорционален отношению Z/E_γ . Поэтому с увеличением энергии доля рассеянных γ -квантов уменьшается.

Эффект Комптона – упругое рассеяние электромагнитного излучения малых длин волн (рентгеновского и γ -излучения) на свободных электронах, сопровождающееся увеличением длины волны λ . Его можно рассматривать как упругое столкновение двух частиц – фотона и электрона, при котором фотон передаёт электрону часть своей энергии (и импульса), вследствие чего его частота уменьшается, а λ увеличивается.

Эффект Комптона обратный – упругое рассеяние на электронах высокой энергии, приводящее к увеличению энергии (частоты) фотонов (уменьшению длины волны).

Электроны, выбиваемые в процессе эффекта Комптона, имеют сплошной энергетический спектр. Потерянная фотонами энергия (и приобретённая электронами) зависит от угла рассеивания и начальной энергии фотона, E_γ . Чем больше угол рассеяния фотона, тем большее его энергии передаётся электрону. Максимальная передача энергии от фотона к электрону осуществляется, когда фотон рассеивается под углом 180 градусов (обратное рассеяние).

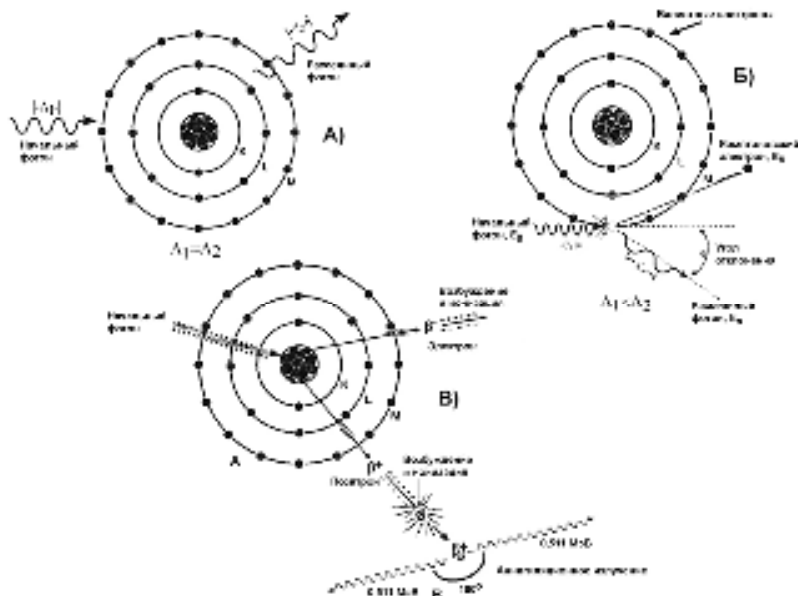


Рис. 3. Процессы, происходящие при взаимодействии γ -излучения с веществом: А) Рэлеевское упругое рассеяние (γ, γ). Начальный фотон с длиной волны взаимодействует с атомом, рассеянный фотон испускается примерно с той же длиной волны и энергией. Рэлеевские рассеянные фотоны обычно испускаются по направлению очень близкому к направлению падающего пучка. Б) Комптоновское рассеяние (γ, γ', e^-). Падающий фотон с энергией E_0 взаимодействует с валентным электроном с последующим испусканием комптоновского электрона с энергией E_e под углом θ относительно траектории начального фотона. В) Эффект образования пары электрон-позитрон при взаимодействии высокоэнергетического γ -кванта с полем атомного ядра. Электрон и позитрон теряют свою энергию на возбуждение и ионизацию вещества. Однако, когда позитрон тормозится, он взаимодействует с электроном с образованием двух аннигиляционных фотонов с энергией 511 кэВ каждый. К, L, М-электронные оболочки атома.

Для фотонов с начальной энергией 1 МэВ, минимальная энергия рассеянных фотонов равна 0,2 МэВ, для 0,36 МэВ – 0,148 МэВ, для 0,140 МэВ фотонов – 0,090 МэВ и для 0,08 МэВ фотонов – 0,06 МэВ. (Подобные оценки важны для определения эффективности регистрации γ -излучения)

На рис. 4 показано распределение энергии рассеянных фотонов и рассеянных электронов для первичных фотонов с энергией 360 кэВ, как результат комптоновского взаимодействия.

Комптоновское взаимодействие может происходить только с атомными электронами, обладающими очень низкими энергиями связи. Все электроны в материалах с низким атомным номером и большинство элек-

тронов в материалах с большим атомным весом относятся к этой категории. Вероятность комптоновского взаимодействия пропорциональна только плотности материала, а не атомному номеру, как при фотоэффекте. Исключение составляют материалы с высоким содержанием водорода. Хотя вероятность комптон-эффекта слегка уменьшается с энергией фотона, изменения не так быстры, как в случае фотоэффекта, вероятность которого

обратно пропорциональна кубу энергии фотона.



Рис. 4. Энергетическое распределение рассеянных γ -квантов и электронов при комптоновском взаимодействии 364-кэВ γ -лучей. Максимальное количество энергии, которое 364 кэВ рентгеновский квант может передать электрону в этом процессе равно 210 кэВ.

Фотоны способны рассеиваться в любых направлениях, причём

выбор направления совершенно случаен. Невозможно предсказать угол рассеяния конкретного фотона. Однако некоторые направления более вероятны, и они реализуются чаще, чем другие. Угол вылета рассеянного фотона зависит от энергии падающего фотона. В медицинской диагностике при работе с рентгеновским излучением самым вероятным направлением является направление вперёд (по ходу электронного пучка), причём угол рассеяния составляет несколько градусов.

Когда фотон подвергается комптоновскому рассеянию, его энергия распределяется между рассеянными фотонами и электроном, с которым он провзаимодействовал. Часть начальной энергии фотона поглощается (та часть, которая пошла на образование электронов, быстро поглощенных веществом), а часть конвертируется в рассеянную радиацию. Характер распределения энергий между рассеянной и поглощенной радиацией определяется углом рассеяния и начальной энергией фотона. От угла рассеяния зависит длина волны рассеянного фотона. Напомним, что длина волны фотона λ и энергия (E) связаны обратно пропорциональной зависимостью ($E=12.4/\lambda$). При комптоновском взаимодействии фотоны теряют энергию, и их длина волны увеличивается. Соотношение между изменением длины волны фотона $\Delta\lambda$ и углом рассеяния определяется соотношением $\Delta\lambda = 0.024(1 - \cos \theta)$. Например, все фотоны, рассеянные под углом в 90 градусов ($\cos 90^\circ=0$) увеличивают длину волны на 0.024 Å. Фотоны, рассеянные обратно под углом 180 градусов, имеют длину волны на 0.048 Å больше исходной. Это – максимальное изменение длины волны, которое может происходить при рассеянии.

Фотоэффект более вероятен в веществах с высоким Z , причём вероятность его с ростом энергии уменьшится. Комптоновское рассеяние доминирует при высоких энергиях. Однако в фотоэффекте процент энергии переданной веществу больше, чем при эффекте Комптона, поскольку вся энергия поглощается материалом.

Гамма-квант в поле ядра может образовать пару частиц: электрон и позитрон. Вся энергия γ -кванта преобразуется в энергию покоя электрона и позитрона $2m_e c^2=1,02$ МэВ и их кинетические энергии E_{e^-} и E_{e^+} .



Рис. 5. Относительная
ность трёх основных типов взаи-
модействия γ -излучения с веще-
ством. Кривые показывают значе-
ния Z и E_γ , для которых соот-
ветствующие сечения для двух
смежных эффектов одинаковы.

Для появления пары
частиц закон сохранения
энергии требует, чтобы энер-
гия, затраченная в этом про-
цессе,

превышала удвоенную массу частицы: $E_p = 2mc^2$. В поле ядра импульс и энергия γ -кванта распределяются между электроном, позитроном и ядром без нарушений законов сохранения энергии и импульса. Масса ядра несравненно больше массы электрона и позитрона, поэтому оно получает пренебрежимо малую долю энергии. При этом вся энергия γ -кванта передаётся электрону и позитрону.

В случае образования электрон-позитронных пар баланс энергии имеет следующий вид (закон сохранения энергии):

$$E_\gamma = 2m_e c^2 + E_{e^-} + E_{e^+} \quad (5)$$

где E_{e^-} и E_{e^+} кинетические энергии электрона и позитрона.

Замечание. Эффекты, происходящие при взаимодействии γ излучения с веществом, важны для радиационной медицины. Так, фотоэффект помогает дифференцировать различные органы/ткани человека. Комптоновское рассеяние заставляет первоначальные фотоны отклоняться от прямолинейного пути и приводит к облучению рентгеновскими лучами областей, которые не должны подвергаться радиационному воздействию. Поэтому в радиационной медицине стремятся увеличить вероятность фотоэффекта и подавить комптоновское рассеяние.

Поглощение параллельного пучка фотонов при его прохождении через тонкую пластину толщиной x подчиняется уравнению (дифференциальная форма закона поглощения):

$$\frac{dJ}{dx} = -\mu J \quad (6)$$

В интегральной форме закон поглощения γ -квантов имеет вид:

$$J(x) = J_0 e^{-\mu x}, \quad (7)$$

где μ – полный линейный коэффициент ослабления излучения (он имеет размерность см^{-1} и численно равен доле моноэнергетических γ -квантов, выбывающих из параллельного пучка на единице пути излучения в веществе); x – толщина экрана, J_0 и J – потоки излучения на входе и выходе пластины, соответственно.

Линейный коэффициент ослабления – полное макроскопическое сечение взаимодействия косвенно ионизирующих частиц

$$\mu = n\sigma = \sigma \rho \frac{N_A}{A}, \quad (8)$$

где n – концентрация атомов поглотителя в единице объёма, σ – полное эффективное сечение ослабления излучения, A – атомный вес вещества поглотителя, ρ – его плотность, N_A – число Авогадро.

Линейный коэффициент ослабления характеризует относительное уменьшение интенсивности узкого пучка излучения при прохождении слоя поглотителя единичной толщины. Размерность $[см^{-1}]$. Линейный коэффициент ослабления μ зависит от максимальной энергии излучения E_{max} и свойств вещества – поглотителя (в первую очередь от числа электронов в единице объема вещества – поглотителя):

$$\mu = KN_a \rho Z/A, \quad (9)$$

здесь K – коэффициент пропорциональности, Z – средний заряд ядер атомов среды.

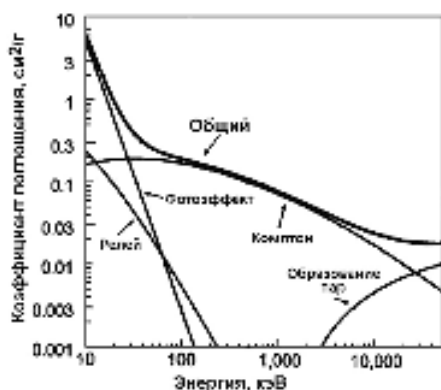


Рис. 6. Энергетическая зависимость коэффициентов поглощения излучения по механизмам Рэля, фотоэффекта, эффекта Комптона, образования пар, а также общего коэффициента для мягкой ($Z=7$) биологической ткани.

Пути пробега γ -квантов в воздухе измеряются сотнями метров, в твёрдом веществе – десятками сантиметров. Проникающая способность γ -излучения увеличивается с ростом энергии γ -квантов и уменьшается с увеличением плотности вещества-поглотителя.

В некоторых ситуациях удобнее выражать интенсивность поглощения в терминах массы материала, поглощающего фотоны, чем в терминах расстояния: $\mu_m = \mu/\rho$.

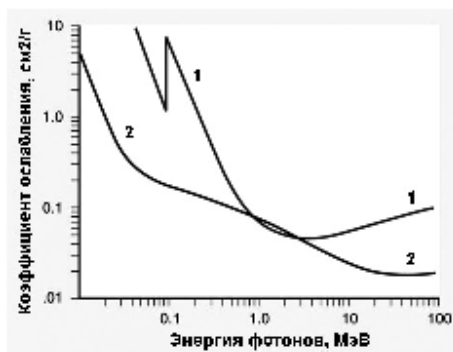


Рис. 7. Массовый коэффициент поглощения рентгеновского излучения в свинце (кривая 1) и воде (кривая 2).

Массовый коэффициент ослабления характеризует уменьшение интенсивности рентгеновских лучей в единице массы вещества. Размерность $[см^2 \cdot г^{-1}]$.

Массовый коэффициент нормирован на плотность и поэтому не зависит от плотности материала.

Линейный коэффициент ослабления – это общая вероятность взаимодействия фотона со средой, отнесённая к единице пути:

$$\mu = \mu_R(\text{Рэлей}) + \tau(\text{фотоэффект}) + \epsilon(\text{Комптон}) + \kappa(\text{пары}) \quad (10)$$

Линейный коэффициент фотопоглощения можно записать в виде:

$$\tau = \tau_e + \tau_s, \quad (11)$$

где τ_e – часть коэффициента поглощения, приводящая к преобразованию первичной энергии фотона в кинетическую энергию электрона. τ_s – характеризует преобразование энергии первичных фотонов в энергию характеристического излучения. Величина τ резко уменьшается с ростом энергии и при $E_\gamma > 10$ МэВ фотоэлектроны практически не образуются.

Вероятность рассеяния γ -квантов в случае эффекта Комптона зависит от плотности атомных электронов n_e (т.е. Z_2). Линейный коэффициент

комптоновского рассеяния пропорционален Z_2/E_γ . Поэтому с увеличением энергии число рассеянных γ -квантов уменьшается.

Влияние величины Z на характер зависимости массового коэффициента поглощения от энергии фотонного излучения иллюстрирует рис. 7. Резкий разрыв на монотонной зависимости для свинца связан с краем полосы поглощения.

Край полосы поглощения — значение энергии электромагнитного излучения, при превышении которого наблюдается резкое увеличение поглощения этого электромагнитного излучения веществом. Увеличение поглощения вызвано тем, что энергии квантов электромагнитного излучения становится достаточно для осуществления перехода электронов, взаимодействующих с квантами, в возбужденное состояние. Типичными примерами спектров, в которых присутствует край полосы поглощения, являются спектры поглощения рентгеновского из-

лучения в области, где происходит выбивание электронов из внутренних оболочек атомов.

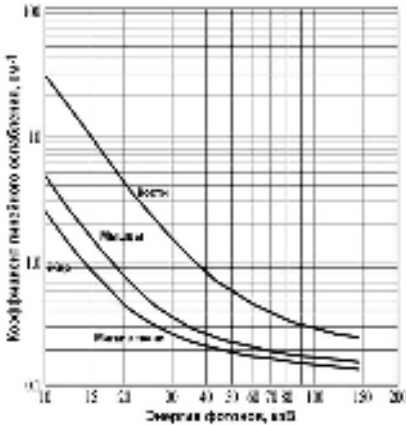


Рис. 8. Энергетические зависимости коэффициентов линейного ослабления рентгеновского излучения для различных биологических тканей.

Среднее расстояние, проходимое фотоном в веществе до взаимодействия с ним, называется средней длиной свободного пробега и равно $1/\mu$. Проникающая способность γ -лучей характеризуется толщиной слоя поглотителя (в г/см²), при которой интенсивность излучения умень-

шается наполовину. Толщина слоя полупоглощения

$$\Delta_{1/2} = 0,693/\mu. \tag{12}$$

До сих пор мы рассматривали прохождение узкого пучка через тонкую пластинку, изготовленную из одного вещества. В случае гетерогенной (например, слоистой) среды дифференциальное уравнение для поглощения излучения имеет вид:

$$\frac{dN}{N} = \mu(x)dx \tag{13}$$

Закон поглощения электромагнитного излучения с фотонами одной энергии гетерогенной средой в интегральной форме (для интенсивности):

$$I(x) = I_0 \exp \left\{ - \int_0^x \mu(x') dx' \right\} \tag{14}$$

Если излучение – полиэнергетичное, т.е. характеризуется сложным энергетическим спектром, то коэффициент поглощения гетерогенной средой – функция координаты и энергии, $\mu(x, E)$. Если на входе в поглотитель энергетический спектр излучения описывался функцией $S(E)$, то на выходе из пластины он будет иметь форму:

$$S(x; E) = S_0(E) \exp \left\{ - \int_0^x \mu(x'; E) dx' \right\} \quad (15)$$

Интенсивность излучения:

$$I = \int_0^\infty E' S(E') dE' \quad (16)$$

$$I(x) = \int_0^\infty S_0(E') E' \exp \left\{ - \int_0^x \mu(x'; E') dx' \right\} dE' \quad (17)$$

Если излучение проходит через слоистую среду, состоящую из слоёв различной толщины (например, из трёх), то закон поглощения излучения принимает вид:

$$I_h = I_0 e^{(-\mu_1 x_1 - \mu_2 x_2 - \mu_3 x_3)} \quad (18)$$

где $H = x_1 + x_2 + x_3$.

Если $x_1 = x_2 = x_3$, то $I_t = I_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2 + \mu_3) x}$

Полный линейный коэффициент ослабления излучения часто подразделяют на две составляющие:

$$\mu = \mu_e + \mu_s, \quad (19)$$

где $\mu_e = \tau + \kappa$, $\mu_s = \varepsilon$ - линейный коэффициент рассеяния.

Коэффициент μ_e называют коэффициентом истинного поглощения или коэффициентом электронного преобразования. Он определяет долю энергии γ -излучения, переданную электронам и позитронам в слое вещества. Линейный коэффициент рассеяния, μ_s , определяет долю энергии γ -излучения, преобразованную в энергию вторичного γ -излучения.

Нейтроны, не имеющие электрического заряда, при движении в веществе не взаимодействуют с электронными оболочками атомов. Проходя через вещество, они непосредственно не ионизируют ни атомы, ни молекулы. Поэтому нейтроны регистрируют по вторичным эффектам, возникающим при взаимодействии их с ядрами. При столкновениях нейтронов с атомными ядрами может происходить упругое или неупругое рассеяние.

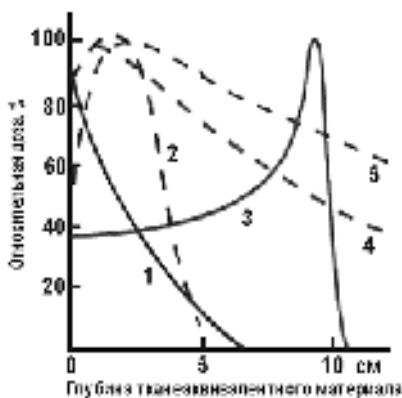


Рис. 9. Глубинные распределения доз от различных видов излучений в тканеэквивалентном материале: 1 - рентгеновские лучи; 2 - электроны; 3 - протоны; 4 - быстрые ней-

троны; 5 - гамма-лучи.

Быстрые нейтроны могут испытывать упругие соударения, но с очень небольшим сечением. Они передают энергию главным образом в результате прямых столкновений с атомными ядрами. Для тепловых нейтронов (0,025 эВ при комнатной температуре) доминирующим взаимодействием является упругое рассеяние на ядрах вещества. При неупругом взаимодействии могут происходить ядерные реакции типа (n, α) , (n, p) ,

(n, γ), ($n, 2n$) и т.д., а также наблюдается деление ядер. Обычно захват нейтронов осуществляется по (n, γ)-реакции.

В связи с отсутствием у нейтронов электрического заряда они проходят в веществе без взаимодействий сравнительно большие расстояния, измеряемые сантиметрами. Эффективные сечения взаимодействия нейтронов с электронами атома малы ($\sigma \approx 10^{-22} \text{ см}^2$) по сравнению с сечением взаимодействия заряженной частицы с атомом ($\sigma \approx 10^{-16} \text{ см}^2$).

Ослабление узкого коллимированного пучка нейтронов тонким слоем вещества происходит по экспоненциальному закону:

$$J(x) = J_0 \exp(-N\sigma x) \tag{20}$$

где J_0 и $J(x)$ – значения плотности потока до и после прохождения слоя вещества x , N – число ядер в единице объема вещества, σ – полное сечение взаимодействия нейтронов с веществом.

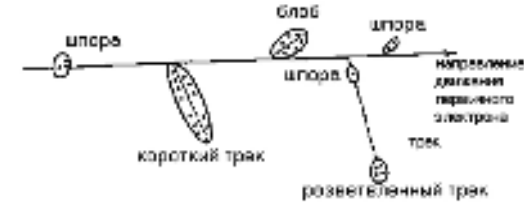


Рис. 10. Структуры пространственного распределения промежуточных активных частиц.

3.3 Особенности взаимодействия ионизирующих излучений с биологической тканью

При бомбардировке воды электронами или тяжелыми частицами (ионами и протонами) в результате электрического взаимодействия с атомами имеет место электронная эмиссия. Среди эмитированных электронов присутствуют δ -электроны, обладающие энергией, достаточной для того, чтобы вызвать ионизацию других молекул.

Дельта-электроны – электроны, выбиваемые из электронных оболочек атомов быстрыми заряженными частицами, движущимися через вещество.

Работа, необходимая для образования пары ион-электрон, равна

30 эВ, поэтому при энергии падающего электрона – 1 МэВ общее число вторичных электронов составит $3 \cdot 10^4$. Именно эти электроны обуславливают воздействие ионизирующих излучений на вещество. Участие дельта-электронов в процессах ионизации и возбуждения придает особый характер распределению ионов и возбужденных молекул в объеме облучаемого вещества.

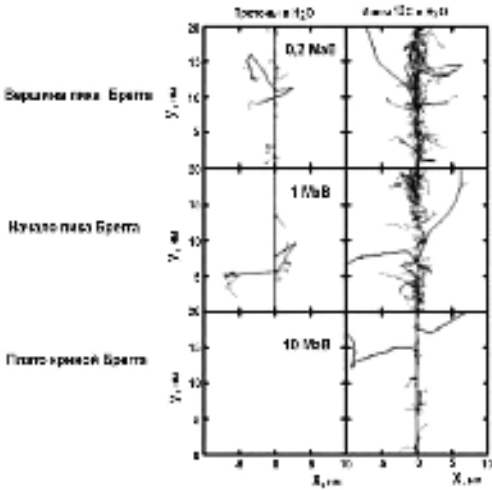


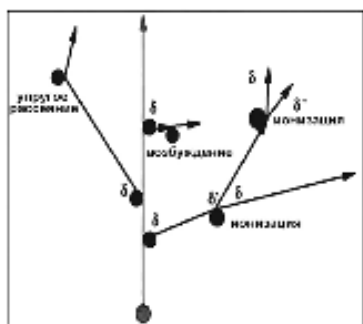
Рис. 11. Иллюстрация результатов моделирования методом Монте-Карло эмиссии δ -электронов.

В пределах трека передача энергии веществу происходит не равномерно, а порциями, зависящими от вида столкновения частицы с

молекулой. На рис. 10 показаны типы структур пространственного распределения промежуточных активных частиц (ионы и возбужденные молекулы) – шпоры, блобы, короткие и разветвленные треки.

Примерно половина энергии заряженной частицы расходуется порциями менее 100 эВ. Такие потери приводят к возникновению небольших областей ионизации и возбуждения (шпора) вдоль трека. Шпора представляет собой сферу диаметром 2 нм в жидкостях и 100 нм в газе и содержит либо одиночную пару зарядов, либо несколько частиц (в среднем 3 иона и 3 возбужденные молекулы). Расстояние между шпорами зависит от вида падающей частицы и её энергии. Для ускоренных электронов это расстояние значительно и составляет $\sim 10^2$ нм в жидкости и 10^4 нм в газе. Другая половина потерь энергии ускоренного электрона обусловлена «лобовыми» столкновениями. При этом возникают вторичные электроны, имеющие энергию от нескольких сотен электрон-вольт до $0,5E_0$ – энергии первичного электрона. Вторичные электроны с энергиями от 100 до 500 эВ образуют локальные области ионизации, которые содержат до 20 ионов – блобы. Здесь вторичные электроны рожают третичные электроны, третичные – электроны четвертого поколения и т. д., которые характеризуются малыми величинами пробега и не могут далеко уйти от места своего образования. Если энергия вторичных электронов составляет $500 \div 5000$ эВ, то перекрытие образующихся шпор создает структуру с цилиндрической симметрией («короткий трек»). Электроны с энергией 5000 эВ образуют разветвлённые треки. Здесь шпоры расположены далеко друг от друга. Для тяжёлых заряженных частиц структура треков такая же, как и для быстрых электронов. Однако шпоры здесь расположены очень близко друг к другу. Поэтому они сразу же после своего образования сливаются в сплошную цилиндрическую колонку.

Эмиссия δ -электронов ионным пучком имеет ряд особенностей: вдоль плато кривой Брэгга эмиссия δ -электронов минимальна и характеризуется их единичным образованием. На пике Брэгга плотность δ -электронов ощутимо возрастает и достигает максимума на вершине пика.



Подавляющее большинство δ -электронов в районе пика Брэгга являются низкоэнергетичными: $5 \div 50$ эВ. Именно ими создаются повреждения ДНК. Высокоэнергетичные электроны, с энергией ~ 1000 эВ вызывают каскады менее энергетичных δ -электронов.

Рис. 12. Модель эмиссии низко- и высокоэнергетичных δ -электронов.

Обычно интенсивность протонного пучка на порядок выше ионного (^{12}C), но ионизационная эффективность пучка ионов выше протонного. Пучки ускоренных ионов ^{12}C более перспективны для лучевой терапии, чем протонные пучки, а протонные пучки эффективнее фотонных.

4. ИЗМЕРЕНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Методы обнаружения и количественного определения различных видов излучения основаны на их взаимодействии с веществом. В процессе регистрации радиацию преобразуют с помощью соответствующих детекторов в электрические сигналы, которые затем измеряют, сортируют, регистрируют и анализируют радиометрической аппаратурой.

В радиационной медицине методы радиометрии используются для измерения интенсивности ионизирующего излучения, прошедшего через тело пациента, определения его энергетического спектра и построения изображения (сначала – двумерного, а потом и трёхмерного), изменяющегося во времени и пространстве (4D-представление). В радионуклидной медицине в задачи радиометрии входит качественный и количественный анализ радионуклидов в образце (*in vitro*) или в теле пациента (*in vivo*), контроль за изменением во времени качественного и количественного состава радиофармпрепаратов при тех или иных медицинских манипуляциях, построение трёхмерного радиационного поля, эволюционирующего вокруг тела пациента, и определение координат источников излучения в теле человека в конкретный момент времени. Целью такого рода реконструкций исследуемых объектов является постановка верного диагноза на основе полученных изображений.

В данной главе рассмотрены общие вопросы радиометрии (детекторы и связанная с ними электронная аппаратура), методы измерения интенсивности излучения (радиометрия *in vitro*) и его энергетического спектра, а также способы построения изображений радиационных полей применительно к рентгенодиагностике.

4.1 Детекторы ионизирующих излучений

В радиационной и ядерной медицине используются такие детекторы, как ионизационная камера, пропорциональный счётчик, счётчик Гейгера-Мюллера, сцинтилляционный, черенковский, фотопленочный и др. Эти детекторы предназначены для регистрации различных видов излучения (α - и β -частиц, рентгеновского и γ -излучения, нейтронов, протонов и других излучений) в широком диапазоне их энергий. Чтобы не только обнаружить ионизирующее излучение, но и измерить его интенсивность, недостаточно иметь только его детектор. Необходимы ещё электронные устройства, подсчитывающие число электрических импульсов, пропорциональное числу попавших в счётчик частиц, и устройства, показывающие результат подсчёта. К ним относятся: счётчики частиц, интенсивметры, спектрометры, радиометры различных типов, дозиметры и т.п.

Общие требования к детектирующей аппаратуре сводятся к определению типа частицы (идентификации) и её кинематических характеристик (энергии, импульса и др.), а также скорости генерации этих частиц. Основными характеристиками детектора являются: эффективность (вероятность регистрации частицы при попадании её в детектор), временное разрешение (минимальное время, в течение которого детектор фиксирует две частицы как отдельные) и мёртвое время или время восстановления (время, в течение которого детектор после регистрации частицы либо теряет способность к регистрации следующей частицы, либо существенно ухудшает свои характеристики). Если детектор определяет энергию частицы и (или) её ко-

ординаты, то он характеризуется также энергетическим разрешением (точностью определения энергии частицы) и пространственным разрешением (точностью определения координаты частицы).

В зависимости от режима работы детектора выходной сигнал с него может поступать в непрерывном или дискретном виде. В первом случае интенсивность излучения, попавшего в объём детектора, определяется средней величиной ионизационного тока (интегральный режим), а во втором – числом импульсов в единицу времени (импульсный режим). Энергия излучения определяется по амплитуде выходного сигнала в импульсном режиме.

Ионизационная камера – прибор для исследования и регистрации ядерных частиц и излучений, действие которого основано на способности быстрых заряженных частиц вызывать ионизацию газа.

Ионизационная камера представляет собой систему двух электродов в объёме, заполненном инертным газом. Изолированные электроды связаны сопротивлением с источником тока. Попадающее в ионизационную камеру излучение вызывает образование ионов и электронов, которые движутся в электрическом поле к электродам, в результате чего возникает электрический ток. Если частица останавливается в объёме камеры, то по величине собранного заряда можно определить энергию частицы.

Ионизационные камеры бывают токовые (интегральные), с помощью которых измеряют ионизационные токи от потока излучения, и импульсные, с помощью которых измеряют ионизацию, вызываемую отдельными частицами. Токовые камеры применяют для измерения активности α -, β - и γ -препаратов, мощности дозы от потока нейтронов, а также рентгеновского излучения. С помощью импульсных ионизационных камер регистрируют сильно ионизирующие короткопробежные частицы, способные полностью затормозиться в межэлектродном пространстве (α -частицы, осколки делящихся ядер). В этом случае величина импульса ионизационной камеры пропорциональна полной энергии частицы и распределение импульсов по амплитудам воспроизводит распределение частиц по энергиям, т. е. даёт энергетический спектр частиц.

Для медицинских применений стенки ионизационной камеры изготавливают из воздухэквивалентных материалов, что позволяет непосредственно измерять поглощённую дозу γ -излучения в воздухе. Компактные ионизационные камеры входят в состав рентгеновской диагностической аппаратуры, где используются для управления режимом рентгеновской трубки. Многоэлектронные ионизационные камеры применяются в системах сканирующей просвечивающей рентгенографии.

В ядерной медицине нашли применение импульсные ионизационные камеры, заполненные чистым ксеноном, находящимся под высоким давлением (~20 атм). Цилиндрический гамма-детектор на сжатом ксеноне представляет собой импульсную цилиндрическую ионизационную камеру с экранирующей сеткой, наполненную сжатым ксеноном плотностью 0.4 г/см³. Детектор предназначен для регистрации гамма-излучения в интервале энергий 0,1÷5 МэВ. Такой детектор обладает достаточно высоким энергетическим разрешением (2%) и хорошей эффективностью регистрации γ -квантов (11%) для энергии γ -квантов $E=662$ кэВ.

Недостатком ионизационной камеры являются очень низкие токи, которые трудно регистрировать. Этот недостаток преодолевается в ионизационных детекторах с газовым усилением. Газовое усиление – это увеличение количества свободных зарядов в объёме детектора за счёт того, что первичные электроны на своём пути к аноду в больших электрических полях приобретают энергию достаточную для ударной ионизации нейтральных атомов рабочей среды детектора. Такой режим работы отвечает пропорциональному счётчику. Пропорциональный счётчик способен выполнять функции спектрометра.

Пропорциональный счётчик – газоразрядный прибор для регистрации ионизирующих излучений, создающий сигнал, амплитуда которого пропорциональна энергии регистрируемой частицы, теряемой в его объеме на ионизацию.

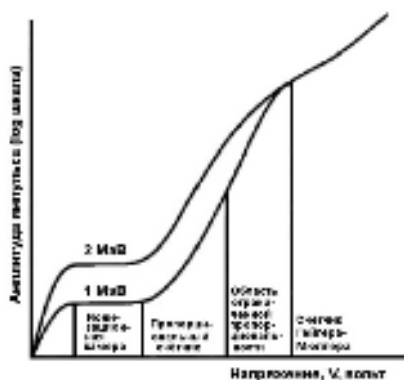


Рис. 1. Вольтамперные характеристики газонаполненных счётчиков для γ -излучений различных энергий. Отмечены области работы различных типов счётчиков.

Пропорциональный счётчик – газонаполненный детектор, импульсного типа, усиление сигнала в котором происходит за счёт электронной лавины. Регистрируемая им скорость счёта пропорциональна числу пар ионов, первоначально образованных излучением в объёме счётчика.

Газовое усиление – это увеличение количества свободных зарядов в объёме детектора за счёт того, что первичные электроны на своём пути к аноду в больших электрических полях приобретают энергию достаточную для ударной ионизации нейтральных атомов рабочей среды детектора. Возникшие при этом новые электроны, в свою очередь, приобретают энергию, достаточную для ионизации ударом. К аноду движется нарастающая электронная лавина. Коэффициент газового усиления достигает величины 10^4 . Такой режим работы отвечает пропорциональному счётчику. Здесь амплитуда импульса тока пропорциональна энергии, затраченной заряженной частицей на первичную ионизацию среды детектора. Поэтому пропорциональный счётчик способен выполнять функции спектрометра.

Пропорциональные счётчики используются для регистрации всех видов ионизирующих излучений. Использование газового усиления даёт возможность значительно повысить чувствительность измерений по сравнению с ионизационными камерами, позволяет определять энергию ядерных частиц и изучать их природу. В рентгеновской медицинской аппаратуре многонитиевые пропорциональные счётчики применяются для построения двумерных изображений радиационных полей.

Если ещё больше увеличить разность потенциалов между анодом и катодом и довести коэффициент газового усиления $\sim 10^5$, то нарушается пропорциональность между потерянной частицей в детекторе энергией и величиной импульса тока. Прибор переходит в режим ограниченной пропорциональности и уже не может быть использован как спектрометр, а лишь как счётчик частиц. При достаточно высокой напряжённости элект-

трического поля (и газового усиления) счётчик переходит в режим работы, когда достаточно появления в его объёме одного электрона, чтобы он запустил мощный лавинообразный процесс, способный ионизовать всю область вблизи нити-анода. При этом импульс тока достигает предельного значения и не зависит от первичной ионизации. Такой счётчик называется счётчиком Гейгера-Мюллера. Если разность потенциалов между анодом и катодом в газонаполненном счётчике превысит некоторое критическое значение, то появление в его объёме свободных носителей зарядов вызовет искровой пробой (разряд). Детектор включается в электрическую цепь, схема которой показана на рис. 2.

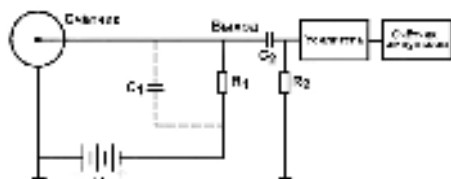


Рис. 2. Схема включения счётчика радиоактивных излучений.

Счётчик Гейгера (или счётчик Гейгера-Мюллера) – газоразрядный счётчик ионизирующих излучений, электрический сигнал с которого усилен за счёт

вторичной ионизации газового объёма счётчика и не зависит от энергии, оставленной частицей в этом объёме.

Счётчик Гейгера-Мюллера – газонаполненный детектор, оперирующий в импульсном режиме при довольно высоком напряжении. Все импульсы, выдаваемые счётчиком, имеют одинаковую амплитуду, вне зависимости от числа пар ионов, создаваемых излучением. Этот счётчик применяется для обнаружения и исследования различного рода ионизирующих излучений: α - и β -частиц, γ -квантов, световых и рентгеновских квантов, частиц высокой энергии в космических лучах и на ускорителях. Гамма-кванты здесь регистрируются по вторичным ионизирующим частицам: фотоэлектронам, комптоновским электронам, электронно-позитронным парам; нейтроны регистрируются по ядрам отдачи и продуктам ядерных реакций, возникающим в газе счётчика. Работает счётчик при напряжениях, соответствующих самостоятельному коронному разряду. Этот счётчик обладает практически стопроцентной вероятностью регистрации заряженной частицы, так как для возникновения разряда достаточно одной электрон-ионной пары.

Черенковский счётчик, прибор для регистрации заряженных частиц и γ -квантов, в котором используется излучение Черенкова-Вавилова.

Принцип работы черенковского детектора основан на регистрации излучения, возникающего при движении заряженной частицы в прозрачной среде со скоростью v большей скорости света c в этой среде. Излучение Черенкова-Вавилова, возбуждается в прозрачных средах высокоэнергетическими β -частицами (пороговая энергия для возбуждения этого излучения в воде $\approx 0,267$ МэВ). Черенковские счётчики применяют для регистрации высокоэнергетичных электронов, протонов и ионов и их спектроскопии. Черенковское излучение позволяет прямо (без специальных детекторов) измерять концентрации радионуклидов в водных растворах.

Сцинтилляционный счётчик – прибор для регистрации ядерных излучений и элементарных частиц (протонов, нейтронов, электронов, γ -квантов и т. д.), основными элементами которого являются вещество, люминесцирующее под действием заряженных частиц (сцинтиллятор), и фотоелектронный умножитель (ФЭУ).

Принцип действия сцинтилляционных детекторов основан на способности некоторых веществ превращать энергию ионизирующего излучения в кванты света, которые, в свою очередь, при попадании на фотокатод вырывают из него электроны. Поток электронов усиливается с помощью фотоэлектронного умножителя. При этом коэффициент усиления достигает значения $10^5 \div 10^7$. Число образующихся в фосфоре квантов света, а тем самым и число вырванных из фотокатода электронов зависит от энергии излучения, поэтому с помощью сцинтилляционного детектора можно измерять как число частиц, так и их энергию.

В качестве сцинтилляторов используются различные вещества (твёрдые, жидкие, газообразные). Сцинтиллятор может быть органическим (кристаллы, пластики или жидкости) или неорганическим (кристаллы или стекла). Существуют также газообразные сцинтилляторы (благородные газы под давлением). Необходимыми условиями для применения сцинтиллятора в системе детектирования ионизирующего излучения являются: высокий выход флуоресценции, незначительная фосфоресценция, прозрачность для излучаемого света, малые времена жизни возбужденного состояния ($10^{-6} \div 10^{-10}$ с), соответствие спектральных характеристик излучаемого света спектральной чувствительности фотокатода.

Практическое применение в сцинтилляционной технике имеют галогидные соединения некоторых щелочных металлов. Для увеличения светового выхода таких сцинтилляторов вводятся примеси других элементов (например, таллий). Для α -спектрометрии используют монокристаллы CsJ, активированные 1%Tl, для γ -спектрометрии – монокристаллы NaJ(Tl), обладающие большим световым выходом. Сцинтилляторы NaCl(AgCl), NaJ (активированный Tl), LiJ(Eu), LiF(Eu), CsJ(Tl), KJ(Tl), Bi₄Ge₃O₁₂, LaBr₃(Ce) и др. применяются для регистрации γ -излучения, т.к. как обладают большим порядковым номером Z и высокой плотностью.

В качестве твёрдых органических сцинтилляторов используются монокристаллы антрацена (C₁₄H₁₀), стильбена (C₁₄H₁₂), нафталина (C₁₀H₈) с антраценом (5%), толана (дифенилацетилен) и др. Они нашли применение для регистрации и спектрометрии α - и β -частиц. Пластмассовые сцинтилляторы представляют собой твёрдые растворы флуоресцирующих органических соединений в прозрачном веществе. Их применяют для регистрации заряженных частиц. Они чувствительны также и к γ -излучению.

Достоинства сцинтилляционного счётчика: высокая эффективность регистрации различных частиц, быстроедействие, возможность изготовления сцинтилляторов разных размеров и конфигураций, высокая надёжность и невысокая стоимость. Благодаря этим качествам сцинтилляционные счётчики широко применяются в ядерной медицине. Недостатки сцинтилляционного счётчика: малая чувствительность к частицам низких энергий (1 кэВ) и невысокая разрешающая способность по энергии.

Сцинтилляционные процессы в инертных газах используются во время-проекционных, двухфазных (жидкость-газ) и однофазных (жидкость или газ) детекторов ионизирующего излучения. В таких детекторах сцинтилляция служит для дополнительного анализа регистрируемых событий.

Для регистрации мягкого рентгеновского излучения используются газовые электролюминесцентные детекторы (от 2 до 30 кэВ).

Электролюминесценция — тип люминесценции, возбуждаемой электрическим полем. Электрооптическое явление, в котором происходит излучение света под действием электрического тока (потенциала). Наблюдается в газах, жидкостях и кристаллофосфорах, атомы или молекулы которых переходят в возбуждённое состояние в процессе электрического разряда.

Дело в том, что, если вместо сцинтилляции использовать электролюминесценцию рабочей среды, то можно получить значительный выигрыш по световому сигналу, т.е. достигнуть высокой чувствительности регистрации излучения. Большой световыход достигается увеличением пути дрейфа электронов и напряженности электрического поля, т.к. световыход электролюминесценции в однородном поле пропорционален пути дрейфа электронов и их энергии. Электролюминесценция при высокой напряжённости электрического поля у анода возможна как в газовой, так и в конденсированной фазах благородных газов, однако в газовой фазе технически проще обеспечить высокий световыход.

Газовый пропорциональный сцинтилляционный счётчик представляет собой цилиндрический металлокерамический корпус, заполненный чистым ксеноном (давление 20–60 атм), к одному торцу которого присоединено бериллиевое входное окно (прозрачно для ионизирующего излучения), а к второму торцу — выходное окно, изготовленное из материала с малым Z (кварц или MgF_2 прозрачны для излучения со спектром люминесценции ксенона). Внутри детектора находятся два сеточных электрода, на которые подаются электрические потенциалы. Первый сеточный электрод образует с входным окном зону поглощения, а между двумя сеточными электродами формируется зона электролюминесценции. Фокусирующий электрод, расположен в зоне поглощения. Второй сеточный электрод, образующий с первым сеточным электродом, установленным в средней части внутреннего объёма детектора, зону электролюминесценции, размещён на внутренней поверхности выходного окна и жёстко с ней связан.

Детектор функционирует следующим образом. Проникающее ионизирующее излучение проходит через входное окно и поглощается в зоне между входным окном и сеточным электродом в зоне поглощения, создавая в ксеноне первичную ионизацию. При поглощении кванта в зоне поглощения образуется облако медленных электронов, дрейфующих в этой зоне по направлению к зоне электролюминесценции под действием электрического поля между входным окном и первым сеточным электродом. Электрическое поле в зоне поглощения выбирается таким, чтобы электроны смогли набрать энергию, достаточную только для возбуждения атомов ксенона, но не для их ионизации. Образованные в зоне поглощения электроны проникают через первый сеточный электрод в зону электролюминесценции, образованную первым и вторым сеточными электродами. Проходя через первый сеточный электрод и ускоряясь электрическим полем второго сеточного электрода, электроны на длине свободного пробега последовательно возбуждают оптические уровни атомов ксенона с последующим образованием электролюминесцентных фотонов в ультрафиолетовой области спектра. Далее поток световых фотонов через выходное окно поступает на ФЭУ и регистрируется в виде импульса.

Ксенон, как рабочее вещество детектора, обладает высоким сцинтилляционным выходом по сравнению с более лёгкими благородными газами и коротким временем высвечивания. Из-за своего высокого заряда

атомного ядра Xe ($Z=54$) вероятность взаимодействия с ним γ -кванта достаточно велика. Благодаря высокой сжимаемости, газообразный ксенон имеет значительную плотность при относительно невысоком давлении (1 г/см³ при 70 атм), что также увеличивает эффективность регистрации излучения. В зависимости от конкретных условий эксперимента (диапазон температур, объём и толщина стенок камеры и др.) рабочая плотность ксенона может быть различной. К сожалению, ксенон характеризуется низкой скоростью «горячих» электронов, что приводит к значительному размытию электронного облака вследствие диффузии во время его движения к электроду-аноду. Это, в свою очередь, приводит к затруднениям определения места конверсии радиационного излучения с веществом во время-проекционных детекторах. Добавка лёгких молекулярных газов (например, N₂) обеспечивает значительное увеличение скоростей дрейфа электронов.

Ксеноновые электролюминесцентные детекторы обладают прекрасным энергетическим и трёхмерным пространственным разрешением, поэтому они перспективны для использования их в гамма-камере аппаратуры для эмиссионной компьютерной томографии.

Принцип электролюминесценции позволяет реализовать идею «бесстеночного» эмиссионного детектора, поскольку конденсированный ксенон благодаря высокой плотности и большому атомному номеру, хорошо поглощает γ -кванты, и может играть роль активной защиты от естественной радиоактивности. Трёхмерная позиционная чувствительность эмиссионного детектора позволяет определять события, произошедшие в середине чувствительного объёма детектора, отсекая фоновые излучения от радионуклидов, содержащихся в конструкционных материалах. Низкофоновые детекторы на сжатом ксеноне позволяют регистрировать очень низкие активности.

В настоящее время широкое распространение получили полупроводниковые детекторы из кристаллов кремния (плотность 2,3 г/см³) и германия (5,3 г/см³).

Полупроводниковый детектор – прибор для регистрации ионизирующих излучений, основным элементом которого является кристалл полупроводника.

Известны два типа полупроводниковых детекторов: диффузионные (p - i - n -диоды) и поверхностно-барьерные. PIN-диоды представляют собой слой кремния, на одной стороне которого имеется диффузионный слой, например, фосфора (p -слой), а на другой – слой бора или алюминия (n -слой). Слои разделены p - n переходом, по обе стороны которого располагаются объёмные заряды с противоположным знаком. Толщина этого слоя регулируется прикладываемым напряжением. Для измерения высокоэнергетического излучения требуется большая толщина чувствительного слоя. Этот слой можно расширить, если в p -полупроводник (p -Si или p -Ge) ввести донорную примесь лития методом диффузии. Так получают n - i - p – детекторы. Ge(Li)-детекторы используются в γ -спектроскопии и как датчики рентгеновского излучения в медицинской аппаратуре.

Поверхностно-барьерные детекторы представляют собой p - или n -полупроводник (p -Si или n -Si) на поверхности которого имеется тончайший слой n - или p -полупроводника, защищенного слоем золота, который одновременно является электродом. При проникновении частицы в чувствительную зону, вдоль её пути образуются пары электрон-дырка, которые

разделяются в электрическом поле и достигают границ поля. Возникший ток вызывает импульс напряжения, который может быть зарегистрирован. После разряда идёт диффузия свободных носителей заряда и детектор возвращается в первоначальное состояние, т.е. снова готов к работе.

Для регистрации заряженных частиц используют кремниевые детекторы и детекторы из сверхчистого германия. Толщина чувствительной области кремниевых детекторов < 5 мм, что соответствует пробегу протонов с энергией ~ 30 МэВ и α -частиц с энергией ~ 120 МэВ. Для германия толщиной 5 мм соответствует пробегам протонов и α -частиц с энергиями ~ 40 МэВ и ~ 160 МэВ, соответственно. Кремниевые детекторы используют при комнатной температуре. Германиевые детекторы всегда охлаждают до температуры жидкого азота. Для регистрации длиннопробежных частиц применяют полупроводниковые детекторы $p-i-n$ -типа. Такие дрейфовые кремний-литиевые детекторы используются для регистрации протонов с энергией до 25 МэВ, дейтронов — до 20 МэВ, электронов — до 2 МэВ и др.

К достоинствам полупроводникового детектора относятся: высокое энергетическое разрешение, малое значение мёртвого времени, а также широкая область, в которой соблюдается линейная зависимость между энергией и импульсом. Недостатки полупроводникового детектора: малая эффективность при регистрации γ -квантов больших энергий, ухудшение разрешающей способности при нагрузках выше 10^4 частиц в сек, конечное время жизни полупроводникового детектора при высоких дозах облучения из-за накопления радиационных дефектов.

Фотоплёночный детектор излучения представляет собой фотослой, нанесённый на стекло или прозрачную полимерную плёнку. В фотослое зёрна бромида серебра (AgBr) внедрены в желатиновый слой. В процессе экспозиции созданные радиацией пары ионов конвертируют Ag^+ в атомарное серебро. Со временем процесс тормозится, при этом экспонированные области оказываются более тёмными, чем неэкспонированные.

Потемнение определяется отношением J/J_0 , где J_0 — интенсивность излучения, измеренная в отсутствии плёнки, и J — интенсивность, прошедшая через плёнку в направлении, перпендикулярном её плоскости.

Если a — средняя площадь ($\text{см}^2/\text{г}$) одного зерна серебра и n — число зерен на см^2 пленки, то

$$J_0/J = e^{an} \quad (1)$$

и оптическая плотность $= \log_{10}(J_0/J) = 0,4343an$.

К преимуществам плёночных фотографических детекторов относят прочность плёнки, хорошее пространственное разрешение изображения, дешевизна и доступность, удобство обращения с тонким детектором и пропорциональность плотности потемнения фотоматериала дозе. Недостатками являются необходимость мокрой химической обработки и высокая чувствительность к температуре и влажности, а также уменьшение оптической плотности при очень высоких дозах.

4.2 Гамма-спектроскопия

Распределение частиц ядерного излучения по энергии называют энергетическим спектром ядерного излучения. Спектры излучения бывают дискретными или сплошными.

Спектрометр ионизирующего излучения представляет собой детектор, включённый в регистрирующую аппаратуру, которая измеряет энергию и число частиц.

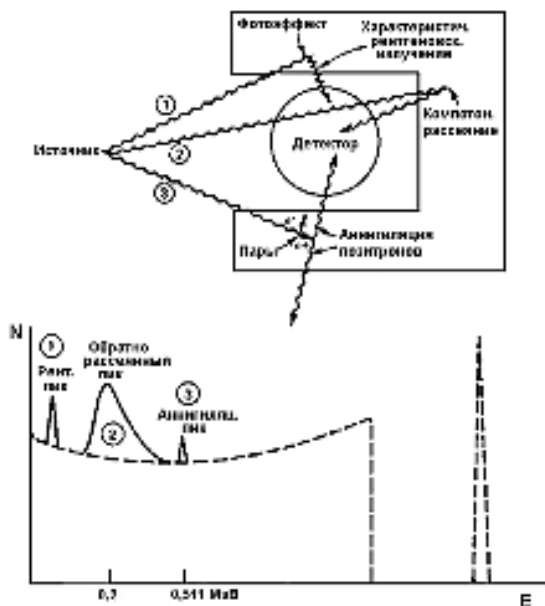


Рис. 3. Влияние окружающих детектор материалов на его отклик. В дополнение к ожидавшемуся спектру (пунктир) в спектре появляются дополнительные эффекты: комптоновский континуум, пик отраженного излучения, пик характеристического рентгеновского излучения и пик, связанный с образованием пар.

В большинстве спектрометров жёсткого электромагнитного излучения энергия и интенсивность потока γ -квантов или рентгеновских фотонов определяются не непосредственно, а измерением энергии и интенсивности потока вторичных заряженных частиц, возникающих в результате

взаимодействия γ -излучения с веществом.

Существует большой арсенал приборов, служащих для измерения спектров рентгеновского и γ -излучения. Среди них важную роль играют сцинтилляционные спектрометры, которые имеют высокую эффективность регистрации γ -квантов (до 100%), но низкое энергетическое разрешение (~10%), а также кристалл-дифракционные спектрометры, имеющие, наоборот, высокое разрешение (0,01%) при низкой светосиле (0,1÷10⁻³ %). Наибольшей универсальностью обладают спектрометры с полупроводниковыми детекторами, использующими германий. Они имеют высокую разрешающую способность по энергии при хорошей эффективности.

Сцинтилляционный спектрометр – прибор для измерения характеристик ядерных излучений и элементарных частиц (интенсивности излучения, энергии частиц, времени жизни нестабильных ядер и частиц), основным элементом которого является сцинтилляционный счётчик.

Возможность измерения энергии сцинтилляционным спектрометром связана с зависимостью интенсивности свечения (светового выхода) сцинтиллятора от энергии, потерянной в нём частицей.

Полупроводниковые спектрометры обладают весьма высокой разрешающей способностью, что обусловлено малой энергией, расходуемой на образование одной электронно-дырочной пары. Эффективность полупроводниковых спектрометров обычно ниже, чем сцинтилляционных. К недостаткам полупроводниковых γ -спектрометров следует отнести необходимость их охлаждения до температур, близких к температуре жидкого азота.

Для измерения спектров γ -излучения низких энергий (до 100 кэВ) применяются пропорциональные счётчики, разрешающая способность которых в области низких энергий значительно выше, чем у сцинтилляционного γ -счётчика.

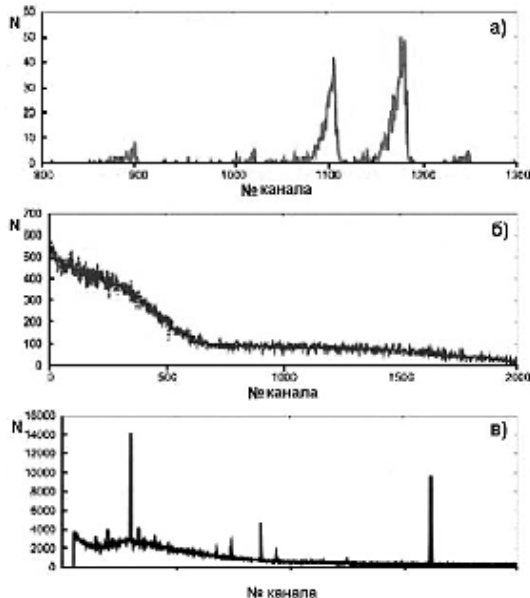


Рис. 4. Некоторые спектры: а – α - спектры актинидов; б – β -спектр ^{90}Sr - ^{90}Y ; в – γ -спектр смеси эталонов (полупроводниковый детектор).

Цилиндрические ксеноновые гамма-спектрометры на основе сжатого ксенона с экранирующей сеткой позволяют получить достаточно хорошее энергетическое разрешение (выше, чем у сцинтилляционных спектрометров, хотя и ниже, чем у полупроводниковых) и обеспечить высокую эффективность регистрации γ -квантов (существенно выше, чем у сцинтилляционных и тем более у полупроводниковых). В последнее время такие спектро-

метры стали применяться в аппаратуре для одно- и двухфотонной эмиссионной томографии.

Гамма-спектрометр на основе цилиндрической ионизационной камеры наполненной сжатым ксеноном (плотность 0,4 г/см³) резко увеличивает тормозную способность к протонам – атомам отдачи, возникающим при реакции тепловых нейтронов с ^{131}Xe (и ^3He , добавленному к Xe). Он обладает хорошим энергетическим разрешением и высокой стойкостью к радиационным и температурным воздействиям, может быть используется для одновременной регистрации потоков тепловых нейтронов и γ -квантов.

4.3 Аппаратура для создания изображений радиационных полей

Детекторы высокоэнергетического фотонного излучения, используемые в аппаратах медицинской диагностики, отличаются от обычных счётчиков радиации. Их основное назначение – получение с хорошим разрешением изображения радиационного поля, изменяющегося в пространстве и времени. Подобные детекторы должны обеспечить возможность фотографирования картины распределения интенсивности рентгеновского или γ -излучения прошедшего сквозь организм пациента (или вышедшего из него при нахождении источника излучения в теле человека), а во многих случаях и возможность видеотрасляции картины изображений на большие расстояния. Цифровая фотосъёмка в рентгеновском и гамма-диапазонах потребовала существенной модификации классических методов регистрации ионизирующих излучений.

Рентгеновские телевизионные системы (РТС) можно разделить на две группы: РТС для рентгеноскопии и РТС для рентгенографии. В практике рентгенодиагностики РТС называются также усилителями рентгеновского излучения (УРИ) и включают в себя рентгеновский электронно-оптический преобразователь (РЭОП) и замкнутую телевизионную систему.

4.3.1 Флуоресцирующие экраны для рентгеноскопии

В аппаратах рентгеноскопии изображение получается на светящемся флуоресцирующем экране, покрытом Zn-Cd сульфидами или CsJ. Обычно экран состоит из бумажной подложки типа ватмана, на которую наносятся тонким слоем органическое стекло (связующее вещество) и люминофор. В состав люминофора входят кристаллы ZnS (60%) и CdS (40%), активированные серебром (0,01%). Рентгеновское излучение, проходя через исследуемый объект, поглощается слоями экрана и вызывает свечение флуоресцирующего слоя. При этом яркость свечения люминофора прямо пропорциональна величине поглощенной дозы излучения. Под воздействием рентгеновских лучей люминофор светится жёлто-зелёным цветом, который лучше всего воспринимается сетчаткой человеческого глаза. С увеличением толщины светящегося слоя экрана яркость свечения последнего усиливается. Однако толстый слой люминофора вызывает значительное рассеивание света, что ведёт к нерезкости изображения. Экраны для просвечивания помещаются в экранно-снимочное устройство (ЭСУ). С передней стороны ЭСУ экран закрывается защитным стеклом со свинцовым эквивалентом в 2,5 мм Pb. Стекло защищает врача-рентгенолога от вредного воздействия рентгеновских лучей.

Внедрение системы усиления яркости изображения (УРИ) позволило уменьшить интенсивность рентгеновского излучения за счёт снижения анодного напряжения и тока. Так, например, съёмка грудной клетки в режиме рентгенографии проводится при анодном токе 600 мА и напряжении 120 кВ, а при рентгеноскопии с РТС анодный ток составляет 3 мА, а напряжение 80 кВ. Таким образом, интенсивность излучения снижается в сотни раз, что позволяет соответственно увеличить время обследования.

Основу системы УРИ составляет рентгеновский электронно-оптический преобразователь (РЭОП), который преобразует рентгеновское изображение объекта в видимое изображение, которое, в свою очередь, преобразуется в стандартный аналоговый или цифровой видеосигнал. Видеосигнал передается на аналоговый монитор для получения изображения в реальном времени (рентгеноскопия) и в компьютерную систему архивирования и улучшения рентгеновских изображений (рентгенография).

На рис. 5 показана принципиальная схема РЭОПа с осевым расположением приёмника, системой фокусирующих линз и цифровой видеокамерой. РЭОП представляет собой стеклянную колбу с остаточным давлением до 5×10^{-7} мм рт. ст. Внутри колбы находится фотокаточный узел, состоящий из входного фосфорного окна, фото катода, системы фокусирующих электродов и выходного фосфорного экрана. С выпуклой стороны, обращенной к рентгеновской трубке, располагается входной экран, покрытый люминофором (ZnS), к внутренней (вогнутой) стороне которого прилежит фотокадод, покрытый сурьмяноцезиевым слоем. Под воздействием рентгеновского излучения входной экран начинает светиться и формировать по-

ток электронов в рабочем слое фотокатода. Электронный пучок, сфокусированный системой электрических полей, под воздействием приложенного высокого напряжения (до 25 кВ) устремляется к противоположной стороне колбы, где находится анод. Анод имеет вид небольшого экрана, покрытого люминофором. Последний начинает ярко светиться при бомбардировке его электронами. Свечение выходного экрана в тысячи раз превосходит по яркости свечение входного экрана. В этом и состоит эффект электронного усиления. В этой системе фотоны преобразуются по схеме: рентгеновские кванты→видимый свет→электроны→ видимый свет→камера.

Замечание. Наряду с РЭОПами в рентгеновских телевизионных системах применяют и ЭОПы – электронно-оптические преобразователи. От РЭОПов они отличаются отсутствием у них рентгеновского люминесцентного экрана. Поэтому они служат для усиления яркости оптического изображения, получаемого на внешнем люминесцентном экране.



Рис. 5. Принципиальная схема рентгеновского электронно-оптического преобразователя.

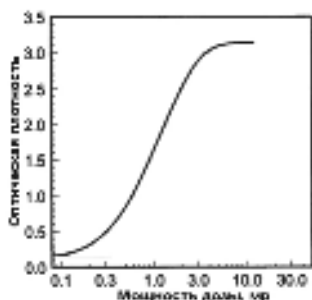
Система усиления яркости изображения позволяет сделать свечение рентгеновского экрана более ярким, повышает информативность изображения и сокращает дозу ионизирующего излучения, получаемую обследуемым и медицинским персоналом. Рентгено-телефизионная система повышает достоверность диагностики за счёт увеличения продолжительности наблюдения.

4.3.2 Фотоплёнки для рентгенографии

Система для рентгенографии включает в себя излучатель и кассету с рентгенографической плёнкой, экраном, усиливающим эффективность преобразования рентгеновского излучения в световое, и усилителем света (кристаллофосфором). Рентгеновская плёнка состоит из нескольких слоёв. На основу из прозрачной плёнки (например, из полиэтилентерефталата) наносят специальный клей-грунт, который улучшает сцепление с ней светочувствительного желатинного слоя, содержащего галогены серебра. Обычно на полимерную основу фотослои наносят с двух сторон.

Замечание. В тех областях рентгеновской диагностики, где важна высокая чувствительность к излучению (низкая доза для пациента) и не слишком важен контраст изображения (рентген грудной клетки) используются фотоплёнки с двумя слоями фотоэмульсии и слоями усилителей с обеих сторон фотоплёнки. Там, где важен

контраст и необходимо разрешение на изображении мелких деталей (например, в маммографии) используется только один слой фотоэмульсии и один усилитель.



При этом излучение сначала проходит полимерную подложку, затем фотослой и, наконец, попадает в кристаллофосфор – усилитель света.

Рис. 6. Зависимость плотности потемнения фотопленки от логарифма экспозиционной дозы рентгеновского излучения.

Рентгеновская медицинская плёнка производится с применением технологий, позволяющих гарантировать высокое качество изображения, его чёткость и контрастность, даже при небольших дозах облучения. После экспонирования фотопленку проявляют по стандартной методике.

При использовании детекторов на основе фотоэмульсии следует помнить, что оптическая плотность (плотность потемнения рентгенограммы, ОП) зависит от логарифма интенсивности (мощности поглощённой дозы) по S-образному закону (рис. 6). На практике обычно работают в области прямолинейного участка, т.е. там, где $ОП = \log_{10} \frac{I}{I_0}$. В рентгеновской

диагностике обычно используется интервал $0,25 < ОП < 2,25$, лучшим считается диапазон оптических плотностей $1,0 < ОП < 1,5$.

К сожалению, фотоплёнка плохо поглощает рентгеновское излучение (не более 2%). Зато она хорошо поглощает свет. Поскольку для прямого засвечивания требуется большая доза облучения, для медицинской рентгенографии используется не только фотоплёнка, но и экран с рентгенолюминофорами (например, из вольфрамата кальция, конвертирующего рентгеновские фотоны в световые: при попадании на фосфор одного рентгеновского фотона образуется 1000 световых фотонов), который усиливает действие излучателя на светочувствительную фотоэмульсию. Благодаря такой комбинации значительно (в 100 раз) снижается доза облучения, что повышает безопасность исследования.

Рис. 7. Плёночный детектор рентгеновского аппарата: 1 – усиливающий металлический экран, 2 – отражающий слой, 3 – фосфор, 4 – фотопленка (полимерная основа, фотоэмульсия, защитное покрытие).

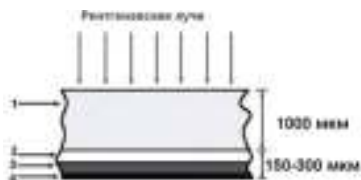


Рис. 7. Плёночный детектор рентгеновского аппарата: 1 – усиливающий металлический экран, 2 – отражающий слой, 3 – фосфор, 4 – фотопленка (полимерная основа, фотоэмульсия, защитное покрытие).

Усиливающие металлические и флуоресцентные экраны применяют для сокращения времени диагностики. Усиливающее действие металлических экранов основано на освобождении из них вторичных электронов под действием ионизирующего излучения. Освобожденные вторичные электроны действуют на эмульсию плёнки и вызывают дополнительную фотохимическую реакцию, усиливающую действие первичного излучения. Материал экрана выбирают в зависимости от энергии излучения: для рентгеновского излучения используют медь, титан, олово, свинец, вольфрам, для γ -излучения – вольфрам, свинец, медь. Наибольшую эффективность обеспечивают металлические экраны из медной и титановой фольги. В этом случае получается гораздо лучшая контрастность снимков. Толщина фольги должна быть равна мак-

симальной длине пробега вторичных электронов в экране. На практике толщина экрана (фольги) составляет $0,05 \div 0,5$ мм. В качестве люминофоров используют ZnS , CdS , BaSO_4 , PbSO_4 , CaWO_4 и др.



Рис. 8. Прибор с зарядовой связью. а – схема матрицы прибора с зарядовой связью (ПЗС): символами С1, С2 и С3 обозначены МОП-конденсаторы (металл-оксид-полупроводник). Если пиксели выстроены в один ряд, то приёмник называется ПЗС-линейкой, если же участок поверхности заполнен ровными рядами – тогда приёмник называется ПЗС-матрицей; б – сечение пикселя ПЗС-матрицы.

4.3.3 Волоконные и нанокристаллические детекторы

Использование в качестве чувствительных элементов детекторов волоконных и нанокристаллических сцинтилляторов вместо объемных монокристаллов улучшает параметры детектора: чувствительность, пространственное, спектрометрическое и временное разрешения, радиационную прочность. Это обусловлено повышенной однородностью в распределении активаторов, увеличением доли мягких рентгеновских квантов во вторичном излучении за счёт высокой частоты столкновений горячих электронов с поверхностью наночастиц, формированием оптических нанорезонаторов с высокой добротностью, ускоренной аннигиляцией радиационных дефектов при их быстром выходе на поверхность.

Сцинтилляционный детектор на волокнах (СДВ) – разновидность сцинтилляционного детектора, особенностью которого является регулярная система параллельно расположенных волокон из сцинтиллятора. Часть света от заряженной частицы захватывается волокном за счёт полного внутреннего отражения на границе и распространяется по волокну к выходу. Световое изображение трека частицы появляется на выходной плоскости детектора.

Волокно состоит из сцинтиллирующего ядра, покрытого тонкой оболочкой из материала с меньшим показателем преломления, чтобы обеспечить лучшую отражающую поверхность и, следовательно, увеличить длину затухания. В качестве сцинтилляторов используют стекло с добавками церия, пластик (на основе полистирола) или жидкий сцинтиллятор (например, на основе метилнафталина), помещённый в стеклянные капилляры. Наиболее перспективны капилляры с жидким сцинтиллятором.

Свет на выходе волокон усиливается несколькими электронно-оптическими преобразователями (ЭОП) с волоконными шайбами на входах и выходах. В первом каскаде усиления применяют ЭОП с высокой чувствительностью. Далее свет усиливается другим ЭОП с большим коэффициентом усиления, управляемым импульсом от триггера. Полный коэффи-

коэффициент усиления системы ЭОП составляет 10^5 . Для считывания информации раньше использовалась фотоплёнка, которую теперь вытеснили приборы с зарядовой связью (ПЗС).

Пиксель, пиксел — наименьший логический элемент двумерного цифрового изображения в растровой графике, а также элемент светочувствительной матрицы и элемент матрицы дисплеев, формирующих изображение. Пиксель представляет собой неделимый объект прямоугольной формы. Растровое компьютерное изображение состоит из пикселей, расположенных по строкам и столбцам. Чем больше пикселей на единицу площади содержит изображение, тем более оно детально.

ПЗС-матрица (прибор с зарядовой связью) или **CCD-матрица** (Charge-Coupled Device) — специализированная аналоговая интегральная микросхема, состоящая из светочувствительных фотодиодов, выполненная на основе кремния. Рабочий элемент цифровых фотоаппаратов и видеокамер.

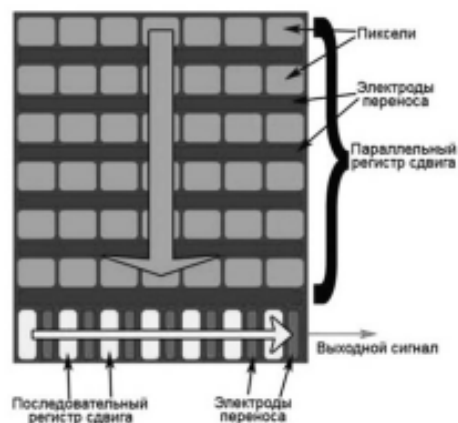


Рис. 9. Схема считывания информации в матричном детекторе света.

Схема прибора с зарядовой связью (используемого и в цифровых фотокамерах) приведена на рис. 10. На полупроводниковой поверхности находится тонкий ($0.1\div 0.15$ мкм) слой диэлектрика (SiO_2), на котором располагаются полоски проводящих электродов. Эти электроды образуют матричную регулярную систему, причём расстояния между электродами столь малы, что существенными

являются эффекты взаимного влияния соседних электродов. Принцип работы ПЗС основан на возникновении, хранении и направленной передаче зарядовых пакетов в потенциальных ямах, образующихся в приповерхностном слое полупроводника при приложении к электродам внешних электрических напряжений.

В матричном детекторе света электрический заряд возникает в каждом элементе детектора как отклик на облучение. Под действием приложенного напряжения, возникшие под действием света пакеты зарядов одновременно стекают вниз в каждой колонке матрицы. После того, как зарядовые пакеты в строчке смещаются вниз на одну строчку, освободившийся ряд пикселей освежается. Нижний ряд матрицы считывается горизонтально, так что зарядовый пакет, составленный из отдельных элементов, поступает в считывающее электронное устройство ПЗС. После полного считывания нижнего ряда, пакет зарядов со всех колонок снова смещается на один пиксел вниз, в нижний, очищенный от заряда ряд, для последующего считывания. Этот процесс повторяется, до тех пор, пока сигнал с каждого элемента детектора не считается, оцифруется и образуется числовое изображение.

Волоконные детекторы нашли применение в установках медицинской компьютерной томографии. При этом съём информации осуществляется многоканальными ФЭУ. При использовании с ПЗС неорганических



сцинтилляторов с высокими Z появляется возможность регистрировать жёсткие γ -кванты с высокой координатной точностью.

Рис. 10. Схема работы плоскостового детектора на базе неорганического сцинтиллятора в рентгенотелевизионной системе.

Йодистый цезий (CsI) сцинтиллятора под воздействием рентгеновского излучения начинает светиться. Световой поток попадает на аморфную кремниевую фотодиодную матрицу, где происходит преобразование света в электрический ток. В дальнейшем ток поступает на тонкопленочные транзисторы, где пропорционально усиливается и полученный сигнал конвертируется в цифровой. Цифровой сигнал переводится в изображение и выводится на монитор компьютера в режиме реального времени.

Таким образом, основными элементами плоскостового детектора являются аморфная кремниевая фотодиодная матрица и тонкопленочные транзисторы, нанесённые на одной стеклянной подложке. В свою очередь, сцинтиллятор наносится на аморфную структуру кремния.

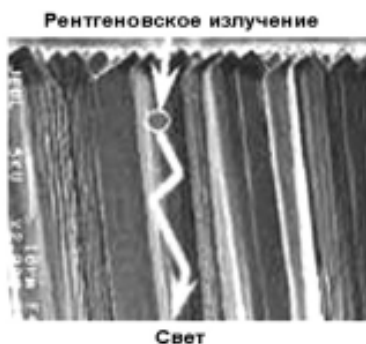


Рис. 11. Прохождение рентгеновского излучения через сцинтиллятор.

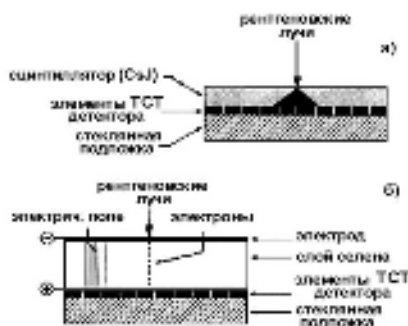
Как было сказано ранее, в сцинтилляторе производится перевод рентгеновского излучения в световое. Верхний слой сцинтиллятора можно по своей структуре сравнить с сотами: они тоже ячеистые, и размер этих ячеек мал (2 мкм). Слой выполнен в виде множества оптоволоконных каналов. Фотон рентгеновского излучения

попадает на поверхность сцинтиллятора и проникает в тонкий канал структуры элемента. В этом канале рентгеновское излучение преобразуется в световое и, почти не преломляясь, передаётся дальше.

Чем толще слой сцинтиллятора, тем больше диапазон энергий, для которых может быть использован детектор, а чем плотнее химический

элемент, из которого выполнен сцинтиллятор, тем меньше ячейка его волокна и тем меньше проявляется эффект преломления и искажения картинки.

Рис. 12. Цифровой плоскостовый детектор.



Основными параметрами, влияющими на качество полученного снимка, являются: размер матрицы, размер пикселя, канал аналого-цифрового конвертора, число кадров в секунду, число

пар линий на миллиметр, энергии, на которые рассчитан детектор, отношение сигнал/шум.

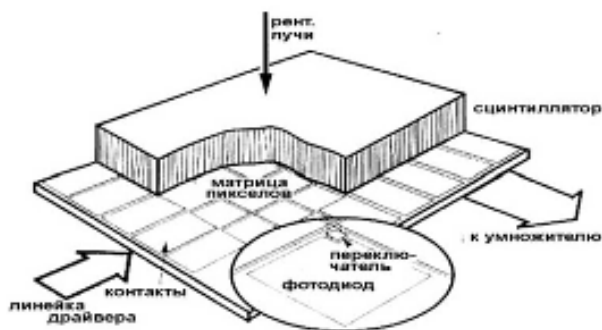


Рис. 13. Плоскопанельные системы построения рентгенографических изображений: а – конверсия рентгеновского излучения в оптическое с помощью сцинтиллятора с последующей диффузией света к панели фотоэлектрического детектора; б – прямой плоскопараллельный детектор на базе слоя фотопроводника из аморфного селена,

спаренного с матрицей тонкослойных транзисторов (ТСТ). Рентгеновское излучение в селеновом слое образует электроны (или электронные дырки), которые непосредственно формируют сигнал. Электрическое поле, приложенное через слой селена, минимизирует боковое рассеяние электронов, улучшая тем самым пространственное разрешение.

К преимуществам плоскопанельного детектора относятся низкий уровень шума, большое число градаций серого, высокая стойкость к прямому рентгеновскому излучению, низкие габаритно/весовые характеристики. Здесь также применяется интенсифицирующий экран. Рентгеновское излучение превращается в свет (один квант даёт тысячи фотонов оптического диапазона), который линзами фокусируется на ПЗС-чипе.

4.3.4 Детекторы для цифровой проекционной рентгенографии

В настоящее время существует два основных способа цифровой проекционной рентгенографии: двумерная томография и сканирующая томография. В двухкоординатных системах применяются ПЗС-матрицы и РЭОПы. В первых сканирующих системах детектором рентгеновского излучения служила многопроволочная пропорциональная камера. Позднее стали использовать другой газовый детектор – многоканальную ионизационную камеру (МИК), которая представляет собой плоский конденсатор, катод которого состоит из 1024 проводящих полосок (стрипов), напечатанных на стеклотекстолите и направленных на фокус рентгеновской трубки, а анод – сплошную проводящую плоскость. Шаг стрипов равен 400 мкм. Высокое напряжение (~1 кВ) подаётся на анод. Объём заполнен чистым ксеноном под давлением 12 атм.

Рентгеновское излучение, пройдя через тело пациента, сквозь входное окно проникает в пространство между электродами. Газ ионизуется, и образовавшиеся электроны и ионы дрейфуют к соответствующим электродам. Наведённые на полоски заряды «снимаются» с них специальной электроникой. Время чтения одной такой «строки» (1024 канала) составляет несколько миллисекунд. После аналоговой обработки и оцифровки сигналов электроникой данные заносятся в специальную память, а затем переписываются в память компьютера.

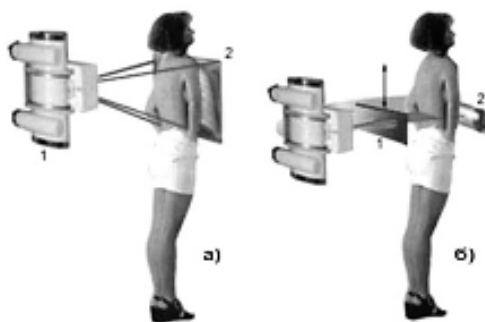


Рис. 14. Различные варианты экционной рентгенографии. а) ординатный метод: 1 – рентгеновская трубка; 2 – двухкоординатный тор; б) Сканирующий метод 1 – коллиматор; 2 – линейный детектор.

По сравнению с фотодиодными линейками МИК характеризуется намного более благоприятным соотношением сигнал/шум, поэтому он обеспечивает более низкие дозы, чем при использова-

нии ФД и более широкий динамический диапазон, что позволяет просматривать на снимке ткани с большой разностью плотностей (снимки более чёткие). Хорошие перспективы для применения в сканирующей рентгенографии имеют твёрдотельные детекторы на основе теллурида кадмия или арсенида галлия. Выход заряда на один γ -квант в них в несколько раз больше чем в МИК.

4.4 Сцинтилляционные детекторы на сжатом ксеноне с позиционной чувствительностью

Важной сферой применения упомянутых ранее электролюминесцентных детекторов на сжатых благородных газах является томография (построение трёхмерных изображений). Дрейфовая камера на сжатом ксеноне с трёхмерной позиционной чувствительностью и высоким энергетическим разрешением перспективна для изготовления комптоновской гамма-камеры, предназначенной, например, для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Методика позиционно-чувствительной регистрации на эффекте электролюминесценции основана на возбуждении чистого благородного газа при движении через него электронов в достаточно сильном электрическом поле, что позволяет существенно усилить сигнал. В отличие от газового усиления в пропорциональных камерах, электролюминесценция не экспоненциальный, а линейный процесс, т.е. только первоначальный электрон генерирует вторичные частицы (фотоны), а вторичные частицы, будучи рожденными, сами не участвуют в процессе усиления. В приборах с газовым усилением вторичные частицы (электроны) могут в свою очередь рождать электроны, и процесс приобретает лавинообразный характер. Благодаря линейности «светового усиления», в электролюминесцентных детекторах можно достигнуть высокого энергетического разрешения.

Позиционночувствительная сцинтилляционная дрейфовая камера с электролюминесцентными детекторами состоит из корпуса из нержавеющей стали и электродной системы, включающей дрейфовый промежуток и электролюминесцентный промежуток, образованные проволочными электродами. Сцинтилляции в дрейфовом промежутке и электролюминесценция в светопроизводящем промежутке регистрируются с помощью матрицы ФЭУ. Давление ксенона 20 атм. Гамма-излучение попадает в детектор через входное алюминиевое окно и поглощается в дрейфовом промежутке, где конвертируется в ионизационный кластер и первичную сцинтилляционную вспышку. В относительно слабом дрейфовом поле кластер электро-

нов ионизации дрейфует в светопроизводящий промежуток, где в сильном поле генерирует электролюминесцентную вспышку. Положение ионизационного кластера определяется в проекции на плоскость светопроизводящего промежутка и измеряется по распределению величин электролюминесцентных сигналов по матрице ФЭУ. Регистрируются координаты кластера и энергия частицы, выделенная в кластере. Камера запускается первичной сцинтилляцией. Для этого все ФЭУ включены на совпадение по мажоритарной схеме. Положение ионизационного кластера по глубине дрейфового объёма камеры определяется по величине задержки между сцинтилляционной и электролюминесцентной вспышками.

4.5 Гамма локаторы

После ряда аварий на атомных станциях были начаты интенсивные разработки дистанционных гамма локаторов, предназначенных для обнаружения и определения местонахождения, а также изотопного состава источников γ -излучения, в природных и техногенных средах. Исполнительное устройство гамма локатора включает в себя двухкоординатный механизм наведения и датчик, состоящий из коллимированного детектора для регистрации излучения радиоактивных изотопов с заданного направления, датчика мощности экспозиционной дозы, дальномера и радиационно-стойкой телекамеры. «Гамма-локатор» используется при дезактивации, снятии с эксплуатации ядерных объектов, проведении радиационного мониторинга и радиационной разведки, а также при ликвидации последствий аварий связанных с утечкой радиоактивных материалов.

В развитии этого направления были созданы миниатюрные гамма локаторы медицинского назначения. Они нашли применение для интраоперационной диагностики онкологических больных. Такой локатор представляет собой щуп, снабжённый электронной аппаратурой, способной регистрировать γ -излучение. В нём сцинтиллятор размером 4x4x20 мм из допированного церием кристалла Lu_2SiO_5 (или LaBr_3) и кремниевый фотумножитель состыкованы через оптическую смазку. С фотодетектора сигнал поступает на дифференциальный дискриминатор и счётчик с индикацией показаний. Данный детектор позволяет локализовать источник испускания γ -кванта в биологическом объекте с высоким энергетическим разрешением и выявлением полезного сигнала из полного набора событий.

5. РАДИАЦИОННАЯ ДОЗА И БЕЗОПАСНОСТЬ

Биологические последствия облучения пациентов и врачей ионизирующей радиацией при медицинских процедурах во многом определяются величиной поглощенной дозы, мощностью дозы (экспозицией) и величиной кермы. В этой главе рассматриваются некоторые проблемы дозиметрии как при внешнем, так и при внутреннем облучении.

5.1. Физическая и биологическая дозы

Дадим определения некоторых важных терминов.

Активность минимально значимая (МЗА) — активность открытого источника ионизирующего излучения в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов госсанэпиднадзора на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой удельной активности. Выражается в Бк.

Рад — внесистемная единица измерения поглощенной дозы радиации, определяемой как накопление 100 эргов энергии на 1 грамм ткани. $1 \text{ рад} = 100 \text{ эрг/г} = 0,01 \text{ Дж/кг} = 0,01 \text{ Гр} = 2,388 \cdot 10^{-6} \text{ кал/г}$. При экспозиционной дозе в 1 рентген поглощённая доза в воздухе будет 0,85 рад (85 эрг/г).

Грей (Гр, Gy) — единица поглощенной дозы. В единицах СИ: $1 \text{ Гр} = 1 \text{ Дж/кг} = 100 \text{ радам}$.

1 Кл/кг — единица экспозиционной дозы в системе СИ. Специального названия не имеет. Это такое количество гамма- или рентгеновского излучения, которое в 1 кг сухого воздуха образует $6,24 \cdot 10^{18}$ пар ионов, которые несут заряд в 1 кулон каждого знака. (1 кулон = $3 \cdot 10^9$ ед. СГСЭ = 0,1 ед. СГСМ). Физический эквивалент 1 Кл/кг равен 33 Дж/кг (для воздуха). Соотношения между рентгеном и Кл/кг следующие: $1 \text{ р} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}$ — точно. $1 \text{ Кл/кг} = 3,88 \cdot 10^3 \text{ р}$ — приблизительно.

Рентген (р) — внесистемная единица экспозиционной дозы. Это такое количество гамма- или рентгеновского излучения, которое в 1 см³ сухого воздуха (имеющего при нормальных условиях вес 0,001293 г) образует $2,082 \cdot 10^9$ пар ионов. Эти ионы несут заряд в 1 эл.-статическую единицу каждого знака, что в единицах работы и энергии составит 0,114 эрг поглощённой воздухом энергии ($6,77 \cdot 10^4 \text{ МэВ}$). (1 эрг = $10^{-7} \text{ Дж} = 2,39 \cdot 10^{-8} \text{ кал}$). При пересчёте на 1 г воздуха это составит $1,610 \cdot 10^{12}$ пар ионов или 85 эрг/г сухого воздуха. Таким образом, физический энергетический эквивалент рентгена равен 85 эрг/г для воздуха. $1 \text{ р} = 7,06 \cdot 10^4 \text{ МэВ/см}^3 = 5,47 \cdot 10^7 \text{ МэВ.г} = 0,114 \text{ эрг/см}^3 = 87,7 \text{ эрг/г} = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ Кл/кг}$. Единица рентген может быть использована до значения энергии 3 МэВ рентгеновского и γ -излучений. От одного рентгена мягкие биологические ткани получают радиационное воздействие, равное примерно одному раду.

Доза излучения — энергия ионизирующего излучения (потоков частиц и квантов), поглощенная облучаемым веществом и рассчитанная на единицу его массы. Является мерой радиационного воздействия.

Для характеристики дозового поля, возникающего в воздушной среде, окружающей источник излучения, используется понятие экспозиционной дозы.

Экспозиционная доза, X, — количественная характеристика гамма- и рентгеновского излучения, основанная на их ионизирующем действии в воздухе — отношение полного заряда dq всех ионов одного знака, создаваемых в воздухе, к массе воздуха в этом объёме.

Замечание. В России использование экспозиционной дозы и её мощности не рекомендуется.

Экспозиционная доза определяет энергетические возможности ионизирующего излучения. Это понятие введено для оценки поля фотонного излучения с энергией в диапазоне 1÷3 МэВ. Так как эффективные атомные номера воздуха и биологической ткани близки, воздух принято считать тканеэквивалентной средой для фотонного излучения.

Экспозиционную дозу можно определить как часть энергии E_γ , преобразованную в кинетическую энергию заряженных частиц в единице массы Δm воздуха. Под энергией E_γ понимают ту часть энергии γ -излучения, которая затрачена на образование комптоновских и фотоэлектронов, электрон-позитронных пар в некотором объеме воздуха массой Δm .

$$X_\gamma = \frac{E_\gamma}{\Delta m_{\text{возд}}} \quad (1)$$

За единицу экспозиционной дозы X принята единица кулон на килограмм [к/кг] т.е. доза, создаваемая γ -излучением, при котором сопряженная корпускулярная эмиссия производит в 1 кг сухого атмосферного воздуха при нормальных условиях (при температуре 0° и давлении 760 мм рт. ст.). 1 Кулон электричества положительно и отрицательно заряженных частиц ($6,24 \cdot 10^{18}$ пар ионов). Физический эквивалент 1 Кл/кг для воздуха равен 33 Дж/кг = 87,7 эрг/г, а для воды (биологической ткани) 95 эрг/г. В условиях электронного равновесия экспозиционной дозе 1 рентген соответствует поглощенная доза в воздухе, равная 0,877 рад.

По величине экспозиционной дозы можно рассчитать поглощенную дозу рентгеновского и γ -излучений в любом веществе. Для этого необходимо знать состав вещества и энергию фотонов излучения.

Мерой воздействия ионизирующего излучения на вещество служит поглощенная доза, определенная как отношение поглощенной энергии излучения в единице массы. Основной единицей поглощенной энергии в системе СИ является грей (Гр) — джоуль на килограмм массы (Дж/кг). Вне-системной единицей поглощенной дозы является рад. 1 Гр=100 рад. Поглощенная доза в 1 Гр является довольно значимой радиационной величиной и может вызвать в облученном организме весьма существенные последствия.

Доза поглощенная (D) — величина энергии ионизирующего излучения, переданная веществу:

$$D = \frac{dE}{dm}, \quad (2)$$

где dE — средняя энергия, переданная ионизирующим излучением облучаемому веществу (не обязательно воздуху), находящемуся в элементарном объеме, а dm — масса вещества в этом элементарном объеме.

Энергия может быть усреднена по любому определенному объёму, и в этом случае средняя доза равна полной энергии, переданной объёму, деленной на массу этого объёма. При условии электронного равновесия

$$D_{\text{возд}} = 0,877 X_\gamma \quad (3)$$

Для веществ, отличных от воздуха, в это соотношение вводят коэффициент пропорциональности f , величина которого является функцией энергии γ -излучения и природы вещества — поглотителя.

$$D = f D_{\text{возд}} = 0,877 f X_\gamma \quad (4)$$

Дозу излучения D , поглощённую веществом за время t действия потока ионизирующего излучения, называют мощностью поглощённой дозы, D^* :

$$D^* = \frac{dD}{dt} \quad (5)$$

Мощность поглощённой дозы D^* измеряют в ваттах на килограмм (Вт/кг).

Взаимодействие излучения с веществом состоит из двух стадий: преобразование энергии и вклад энергии. Этим стадиям соответствуют две группы дозиметрических величин.

Термин «преобразование энергии» относят к передаче энергии от ионизирующих частиц к вторичным ионизирующим частицам, а термин **керма** — к кинетической энергии заряженных частиц, высвобожденных незаряженными частицами. В дополнение к керме вводится величина **сема**, которая определяет потерю энергии заряженными частицами в столкновениях с атомными электронами. Сема отличается от кермы тем, что учитывает потерю энергии в столкновениях с атомными электронами входящих заряженных частиц, в то время как керма учитывает переданную энергию, уносимую выходящими заряженными частицами.

Количество кинетической энергии, переданное заряженным частицам, которые образовались в единице массы облучаемой среды под действием ионизирующего излучения, называется кермой.

Керма: $K = dE_k/dm$ — мера поглощенной дозы косвенно ионизирующих излучений (*KERMA* — аббревиатура фразы *KINETIC ENERGY RELEASED PER UNIT MASS* — выделение кинетической энергии на единицу массы). Керма (K) представляет собой сумму первоначальных кинетических энергий dE_k всех заряженных частиц, появившихся в элементарном объёме вещества в результате воздействия на него косвенно ионизирующих излучений, отнесенную к массе вещества в этом объёме dm . Единицей кермы в системе СИ является Дж/кг или Грей.

Замечание. Здесь под косвенным ионизирующим излучением подразумевается незаряженное ионизирующее излучение (фотоны или нейтроны).

Керма применима как для фотонов, так и для нейтронов в любом диапазоне доз и энергий излучения. Керму измеряют в тех же единицах, что и поглощенную дозу: грей [Гр] = 1 Дж/кг = 100 рад.

Керма — суммарная начальная кинетическая энергия заряженных частиц, образованных в единице массы облучаемой среды под действием косвенно ионизирующего излучения. Применительно к γ -излучению в условиях электронного равновесия керма совпадает с дозой излучения, если можно пренебречь потерей энергии заряженных частиц (электронов и позитронов) на тормозное излучение. При этих условиях керма является энергетическим эквивалентом экспозиционной дозы.

В случае фотонного излучения керма K представляет собой энергию, переданную фотонами электронам, т.е. энергию, фотонного излучения полностью поглощенную в веществе.

В диапазоне медицинских «диагностических» энергий (рентгеновское излучение, мягкое γ -излучение) и в биологических тканях $K=D$, но в общем случае $K \geq D$. При высоких энергиях K намного выше поглощённой дозы, поскольку часть энергии уносится из поглощающего объёма в форме

рентгеновского тормозного излучения или быстрых электронов и поэтому не дает вклада в поглощенную дозу.

Для γ -излучения керма выражает отношение суммарной кинетической энергии электронов и позитронов, образовавшихся под действием γ -квантов в некотором объеме вещества, к массе вещества в этом объеме

$$K = \frac{\Delta E_{\gamma}}{\Delta m} = \Phi \cdot E_{\gamma} \cdot \frac{\mu}{\rho} \cdot \frac{\text{эрг}}{\text{г}} \quad (6)$$

где Φ — поток γ -квантов (число фотонов на единицу площади [эрг/см²]; E_{γ} — энергия фотонов; $\mu'_{\text{е}} = \mu/\rho$ — массовый коэффициент передачи энергии [см²/г].

Следовательно, под кермой можно понимать величину, которая характеризует первую ступень поглощения γ -квантов в веществе.

Керма — кинетическая энергия, выделившаяся в среде. Она выражается в тех же единицах, что и доза, но керма определяет энергию, перенесенную через среду, тогда как доза относится к энергии, поглощенной средой. При входе потока фотонов в среду, на начальном участке пути вторичные электроны генерируются быстрее, чем останавливаются (область накопления). В этой области поглощенная доза увеличивается по мере проникновения излучения в тело, в то время, как керма уменьшается с глубиной из-за экспоненциального поглощения излучения в среде (рис. 1). На некоторой глубине число произведенных электронов становится равным числу поглощенных (электронное равновесие) и керма равна поглощенной дозе.

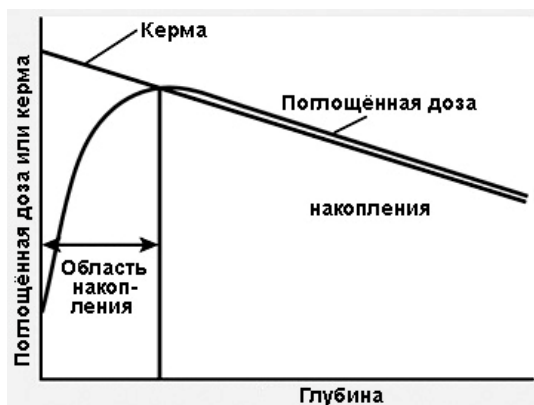


Рис. 1. Зависимость поглощенной дозы и кермы от глубины проникновения фотонов в среду.

Рис. 1. Зависимость поглощенной дозы и кермы от глубины проникновения фотонов в среду.

Сема — отношение dE_c к dm , где dE_c — потери энергии заря-

женных частиц, за исключением вторичных электронов, в столкновении с электронами в веществе массой dm :

$$C = dE_c / dm. \quad (7)$$

Единица: Дж кг⁻¹ [Гр].

Наименование сема — аббревиатура *converted energy per unit mass*.

Сема — величина поглощенной дозы, обусловленной заряженными частицами. Такое имеет место в условиях равновесия вторичных электронов и пренебрежения радиационными потерями и упругими ядерными взаимодействиями.

Перейдём теперь к биологической дозе.

Доза поглощенная (D) — величина энергии ионизирующего излучения, переданная веществу (точнее — энергия, фактически оставшаяся в единице массы вещества в результате облучения):

$$D = \frac{\overline{de}}{dm}, \quad (8)$$

где $\overline{de}$ — средняя энергия, переданная ионизирующим излучением веществу, находящемуся в элементарном объеме, а dm — масса вещества в этом объеме.

Доза в органе или ткани (D_T) — средняя поглощенная доза в определенном органе или ткани человеческого тела:

$$D_T = \frac{1}{m_T} \int D \cdot dm, \quad (9)$$

где m_T — масса органа или ткани, а D — поглощенная доза в элементе массы dm .

«Тканевая доза» — поглощенная доза в мягкой биологической ткани, весовой состав которой принимают следующим (%): водород — 10,1; углерод — 11,1; азот — 2,6; кислород — 76,2.

Поглощённая доза не полностью отвечает целям радиационной защиты, поскольку степень повреждения тканей тела человека различна для различных видов ионизирующих излучений. При оценке радиобиологических эффектов учитывают такие факторы, как влияние типа излучения на биообъекты и различный отклик различных органов живого организма на равномерное облучение одним и тем же излучением всего организма. Не менее существенным является понятие «критический орган».

При одинаковых поглощенных дозах различные виды радиации производят неодинаковое биологическое воздействие на организм. Обусловлено это тем, что тяжёлая частица (например, протон) производит на единице пути в ткани больше ионов, чем лёгкая (например, электрон). При одной и той же поглощённой дозе радиобиологический разрушительный эффект тем выше, чем плотнее ионизация, создаваемая излучением.

Важно не только количество ионов, образованных в единице массы биологической ткани, но и то, как распределены эти ионы по длине пути излучения, т.е. как на нём осуществлена линейная плотность ионизации. Это распределение однозначно характеризует линейная передача энергии (ЛПЭ) излучения. Если L — отношение полной энергии dE , переданной веществу заряженной частицей вследствие столкновений на элементарном пути dl , к длине этого пути, то:

$$L = dE/dl \quad (10)$$

В качестве единицы измерения ЛПЭ используется килоэлектрон-вольт на микрометр воды, 1 кэВ/мкм: 1 кэВ/мкм = 0,16 нДж/м.

Величина поглощенной дозы учитывает только энергию, абсорбированную облучаемым объектом, и не оценивает «качество излучения». Понятие качества излучения выражает его способность производить различные радиационные эффекты в зависимости как от сорта частиц, так и от величины передачи энергии.

Существует два типа взвешивающих коэффициентов W_R и W_T .

В нормативных документах по радиационной безопасности поглощенная доза, усредненная по ткани или органу, умножается на весовой множитель излучения, W_R (W_R зависит от величины ЛПЭ излучения) для учёта эффективности данного вида излучения при создании биологических эффектов; полученная величина называется эквивалентной дозой. Величина «**эквивалентная доза**» используется в тех случаях, когда происходит облучение отдельных органов или тканей, однако вероятность стохас-

тического эффекта поражения в результате получения определенной эквивалентной дозы различна для разных органов и тканей. Вследствие этого эквивалентная доза для каждого органа и ткани умножается на тканевый весовой множитель, W_T , что позволяет учесть радиочувствительность этого органа. Общая сумма таких взвешенных эквивалентных доз для всех облученных тканей человека называется **эффективной дозой**. Для измерения эквивалентной и эффективной доз используется та же единица, что и для поглощенной дозы, т.е. джоуль на килограмм, но для того чтобы было удобно отличать её от единицы поглощенной дозы [Гр], она называется «**зиверт (Зв)**» [1 Зв = 100 бэр].

Доза эквивалентная ($H_{T,R}$) — поглощенная доза в органе или ткани, умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент для данного вида излучения, W_R :

$$H_{T,R} = W_R \cdot D_{T,R}, \quad (11)$$

где $D_{T,R}$ — средняя поглощенная доза в органе или ткани T , а W_R — взвешивающий коэффициент для излучения R .

Понятие эквивалентной дозы введено для оценки радиационной опасности излучения произвольного состава при хроническом облучении человека в малых дозах (в дозах, не превышающих пяти предельно допустимых годовых доз при облучении всего тела человека). При воздействии различных видов излучения с различными взвешивающими коэффициентами эквивалентная доза определяется как сумма эквивалентных доз для этих видов излучения.

$$H_T = \sum_R H_{T,R} \quad (12)$$

Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы (W_R) — используемые в радиационной защите множители поглощенной дозы, учитывающие относительную эффективность различных видов излучения в индуцировании биологических эффектов.

Табл. 1. Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения.

Фотоны любых энергий	1
Электроны и мюоны любых энергий	1
Нейтроны с энергией	
менее 10 кэВ	5
от 10 кэВ до 100 кэВ	10
от 100 кэВ до 2 МэВ	20
от 2 МэВ до 20 МэВ	10
более 20 МэВ	5
Протоны с энергией более 2 МэВ, кроме протонов отдачи	5
Альфа-частицы, осколки деления, тяжёлые ядра	20

Одни органы и ткани человека более чувствительны к действию радиации, чем другие. Поэтому дозы облучения разных органов и тканей следует учитывать с разным коэффициентом, который называется коэффициентом радиационного риска. Умножив значение эквивалентной дозы на соответствующий коэффициент радиационного риска и просуммировав по всем тканям и органам, получим **эффективную дозу**, отражающую суммарный эффект воздействия радиации на организм.

Эффективная доза (E) — величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Она представляет сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты.

$$E = \sum_T W_T \cdot H_T \quad (13)$$

где H_T — эквивалентная доза в органе или ткани T , а W_T — взвешивающий коэффициент для органа или ткани T , т.е. множитель эквивалентной дозы в органах и тканях, используемый в радиационной защите для учёта различной чувствительности разных органов и тканей в возникновении стохастических эффектов радиации — «коэффициент радиационного риска».

Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы (W_T) — множители эквивалентной дозы в органах и тканях, используемые в радиационной защите для учёта различной чувствительности разных органов и тканей к возникновению стохастических эффектов радиации.

Табл. 2. Взвешивающие коэффициенты для тканей и органов при расчете эффективной дозы.

Ткань или орган	W_T	Ткань или орган	W_T
Гонады (яичники, семенники)	0.20	Печень	0.05
Красный костный мозг	0.12	Пищевод	0.05
Толстый кишечник	0.12	Щитовидная железа	0.05
Легкие	0.12	Кожа	0.01
Желудок	0.12	Клетки костных поверхностей	0.01
Мочевой пузырь	0.05	Остальные органы	0.05
Молочные железы	0.05		

Одинаковой величине эквивалентной дозы соответствует одинаковая радиационная опасность, которой подвергается человек при воздействии на него любого вида излучения. Для организма в целом коэффициент $W_T=1$. Для оценки полной эффективной эквивалентной дозы, полученной человеком, рассчитывают и суммируют указанные дозы для всех органов.

Коэффициент W_T определяет риск облучения данного органа по отношению к риску облучения всего организма, т.е. представляет отношение вероятности возникновения стохастических эффектов в результате облучения какого-либо органа к вероятности их возникновения при равномерном облучении всего тела. Эффективная и эквивалентная дозы — меры вреда от воздействия ионизирующего излучения на человека и его потомков.

Для оценки влияния типа излучения на биологические последствия используется понятие относительной биологической эффективности излучения:

$$ОБЭ = \frac{\text{Доза 250 – кэВ рентгенов. лучей для эффекта } X}{\text{Доза используемой радиации для эффекта } X} \quad (14)$$

Эффективная эквивалентная доза является индивидуальным критерием опасности, обусловленным ионизирующим излучением. Влияние облучения носит неравномерный характер. Каждый орган и ткань не только по-разному реагирует на поглощенную ими дозу облучения, но и оказывает различное влияние на работу организма в целом. Для учёта этих особенностей в дозиметрии используется понятие эффективной дозы. Эффективная (эквивалентная) доза учитывает суммарную радиоактивность по-

ступающих в организм радионуклидов с учётом их периода полураспада и периода полувыведения из организма. На практике понятие эквивалентной дозы применяют лишь для характеристики радиационных воздействий в малых дозах (не более пяти годовых предельно допустимых доз (ПДД) для профессионалов).

Фиксированная эффективная эквивалентная доза (CEDE) — оценка доз радиации на человека, в результате ингаляции или употребления некоторого количества радиоактивного вещества. CEDE выражается в зивертах [Зв] и учитывает радиочувствительность различных органов и время, в течение которого вещество остается в организме (за всё время жизни). В зависимости от ситуации, CEDE может относиться к дозе облучения определенного органа, а не всего тела.

Доза эквивалентная, $H_T(\tau)$, или **эффективная**, $E(\tau)$, **ожидаемая** при внутреннем облучении — доза за время τ , прошедшее после поступления радиоактивных веществ в организм:

$$\begin{aligned} H_T(\tau) &= \int_{t_0}^{t_0+\tau} H_T(t) dt \\ E(\tau) &= \sum W_T \cdot H(\tau) \end{aligned} \quad (15)$$

где t_0 — момент поступления, а $H_T(t)$ — мощность эквивалентной дозы к моменту времени t в органе или ткани T . Когда τ не определено, то его следует принимать равным 50 годам для взрослых и (70 — t_0) — для детей.

При одновременном воздействии на человека нескольких различных видов излучения с различными взвешивающими коэффициентами эквивалентная доза определяется как сумма эквивалентных доз для этих видов излучения.

$$H_T = \sum_R H_{T,R} \quad (16)$$

Эту величину иногда называют интегральной эквивалентной дозой.

Доза эффективная (эквивалентная) годовая — сумма эффективной (эквивалентной) дозы внешнего облучения, полученной за календарный год, и ожидаемой эффективной (эквивалентной) дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же год. Единица годовой эффективной дозы — зиверт [Зв].

Максимальная эквивалентная доза (МЭД) — наибольшее значение суммарной эквивалентной дозы в теле человека или каком-либо критическом органе от всех источников внешнего и внутреннего облучения: $H_{\max}$.

Максимальная эквивалентная доза на единичный перенос (флюенс) частиц (фотонов) — дозиметрическая характеристика внешнего излучения данного вида, энергии и направления распространения. Численно равна отношению дозы $H_{\max}$ в критическом органе или теле человека, созданной данным ионизирующим излучением с данным направлением распространения (угловым распределением) к переносу одной частицы Φ этого излучения на единицу поверхности (к единичному переносу): $h_{\max} = H_{\max}/\Phi$ или $h_{\max} = H_{\max}/\phi$, где $H_{\max}$ — мощность максимальной эквивалентной дозы; ϕ — плотность потока частиц этого излучения.

Интегральная доза — энергия, суммарно поглощенная во всем объёме облучаемого объекта при локальном облучении (используется в лучевой терапии).

Зиверт (Зв, Sv) — единица эквивалентной и эффективной эквивалентной доз в системе СИ. Названа по имени шведского ученого Зиверта — первого председателя Международной комиссии по радиологической защите, МКРЗ. 1 Зв равен эквивалентной дозе, при которой произведение величины поглощённой дозы в

Гр_эх (в биологической ткани) на средний коэффициент качества, W_R , равно 1 Дж/кг. Это — поглощённая доза, при которой в 1 кг вещества выделяется энергия в 1 Дж. $1 \text{ Зв} = 1 \text{ Гр} \cdot W_R = 1 \text{ Дж/кг} \cdot W_R = 100 \text{ рад} \cdot W_R = 100 \text{ бэр}$. При $W_R=1$ (для рентгеновского, гамма-, бета-излучений, электронов и позитронов) 1 Зв соответствует поглощённой дозе в 1 Гр: $1 \text{ Зв} = 1 \text{ Дж/кг} = 100 \text{ рад} = 100 \text{ бэр}$.

Таким образом, дозиметрическими величинами, рекомендованными для целей радиологической защиты, являются эффективная доза облучения E и эквивалентная доза H_T на ткань или орган T . Основными физическими величинами являются флюенс частиц Φ , керма K и поглощенная доза D . Рабочими величинами для мониторинга рабочих зон являются эквивалент амбиентной дозы $H^*(d)$ и эквивалент направленной дозы $H'(d, \Omega)$, а величиной для индивидуального мониторинга является эквивалент индивидуальной дозы $H_p(d)$.

Мощность дозы — доза излучения (поглощенная, эквивалентная, эффективная) за единицу времени. Мощность дозы (интенсивность облучения) — приращение соответствующей дозы под воздействием данного излучения за единицу времени. Имеет размерность соответствующей дозы (поглощенной, экспозиционной и т. п.), делённую на единицу времени.

$$D^* = \frac{dD}{dt} \quad (\text{Гр} \cdot \text{с}^{-1}); \quad H^* = \frac{dH_{T,R}}{dt} \quad (\text{Зв} \cdot \text{с}^{-1}); \quad E^* = \frac{dE}{dt} \quad (\text{Зв} \cdot \text{с}^{-1}), \quad K^* = dK/dt$$

5.2. Доза при внешнем облучении организма

Основная задача дозиметрии в полях внешних источников заключается в указании значений дозы на поверхности и на различных глубинах облучаемой среды, в установлении оптимальных условий облучения данного объёма вещества (или биологического объекта).

Начнём с расчёта поглощенной дозы в воздухе с учётом интенсивности и плотности излучения.

Интенсивность ионизирующего излучения J — количество энергии E [Дж], переносимое ионизирующим излучением данного вида через ориентированную нормально по направлению к ионизирующему излучению площадку, равную 1 см^2 , за 1 сек [в системе СИ: $\text{с}^{-1} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{Дж}^{-1}$]. Плотность потока ионизирующего излучения Φ — количество ионизирующих частиц или γ -квантов ядерного излучения, пересекающих за 1 с площадку, равную 1 см^2 , расположенную нормально к потоку ионизирующего излучения [$\text{с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$].

Для единичного акта распада с дискретным спектром излучения, в котором доля частиц (или квантов) n с энергией E_i равна p_i , интенсивность излучения определяют следующим образом:

$$J = \Phi \sum n_i E_i, \quad (17)$$

где n_i — число частиц с энергией E_i .

Полный поток энергии, генерируемый точечным источником с абсолютной радиоактивностью a , равен:

$$J_{\text{полн}} = a \sum n_i E_i \quad (18)$$

где n_i — число частиц с энергией E_i , приходящихся на акт распада.

Поскольку полный поток энергии от точечного источника, переносится через сферу радиуса r , то J на расстоянии r :

$$J = \frac{J_{\text{Полн}}}{4\pi r^2} = \frac{a}{4\pi r^3} \sum n_i E_i \quad (19)$$

Значения r_i и E_i табулированы, r и a заданы или находятся экспериментально.

Зная J , можно рассчитать полную энергию E , переносимую излучением за время t через поверхность S :

$$E = JSt \quad (20)$$

Поглощенная доза в воздухе $D_{\text{возд}}$ связана с экспозиционной дозой X соотношением:

$$D_{\text{возд}} = 34 X \text{ [Гр]}, \quad (21)$$

где экспозиционная доза выражается в Кл/кг.

Поглощённая доза в изучаемом веществе:

$$D = 1,60 \cdot 10^{-10} \cdot \Phi_{\gamma,0} \cdot E_{\gamma} \cdot \mu'_e \cdot t \text{ [Грей]} \quad (22)$$

где μ'_e [см²/г] – массовый коэффициент истинного поглощения излучения (коэффициент электронного преобразования) в исследуемом веществе, например, биологической ткани.

Интенсивность потока ионизирующего излучения [в МэВ/см²·с], создаваемого точечным изотропным источником γ -излучения активностью a (расп/с) в точке, находящейся на расстоянии r (см) от источника в однородной среде:

$$J_{\gamma} = a \cdot \frac{1}{4\pi r^2} \cdot \sum_i n_i \cdot E_{\gamma,i} B_{E,i} \cdot e^{-\mu_i r} \quad (23)$$

где μ_i – линейный коэффициент ослабления i -той линии первичного спектра γ -излучения в окружающей источник среде, $B_{E,i}$ – энергетический фактор накопления.

Фактор накопления, B – параметр, показывающий во сколько раз данная характеристика поля для рассеянного и нерассеянного излучения больше, чем только для нерассеянного. В зависимости от измеряемой характеристики поля излучения различают числовой, энергетический, дозовый и другие факторы накопления. Фактор накопления зависит от характеристик источника (геометрии, углового распределения и энергетического состава), характеристик защиты (геометрии и толщины защиты, атомного номера материала среды и др.), взаимного расположения источника, защиты и детектора и т.д.

Степень ионизирующего воздействия на вещество зависит от активности источника γ -излучения, от схемы распада, т.е. количества фотонов, приходящихся на один распад, и энергии фотонов. Поэтому вводят величины, однозначно характеризующие данный радионуклид как γ -излучатель. Такими характеристиками являются гамма-постоянная и гамма-эквивалент радионуклида, которые определяются через экспозиционную дозу. В связи с переходом к системе единиц СИ и отказом от использования экспозиционной дозы, как дозиметрической величины, введены новые величины для характеристики источников γ -излучения: керма-постоянная и керма-эквивалент соответственно.

Керма-постоянная (постоянная мощности воздушной кермы радионуклида) G_{δ} – отношение мощности воздушной кермы K , создаваемой фотонами с энергией больше заданного порогового значения δ (обычно $\delta=30$ кэВ), от точечного

изотропно излучающего источника данного радионуклида, находящегося в вакууме, на расстоянии r от источника, умноженной на квадрат этого расстояния, к активности радионуклида источника:

$$\Gamma_{\delta} = K r^2 / a. \quad (24)$$

Единица керма-эквивалента — грэй на квадратный метр в секунду ($\text{Гр} \cdot \text{м}^2 / \text{с}$). Единица керма-постоянной в системе СИ — $[\text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{с} \cdot \text{Бк})]$. Более предпочтительная единица измерения — $[10^{-18} \text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{с} \cdot \text{Бк})]$. Числовое значение керма-постоянной $[10^{-18} \text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{с} \cdot \text{Бк})]$ в 6,554 раза больше числового значения γ -постоянной, выраженной в $[\text{р} \cdot \text{см}^2 / (\text{ч} \cdot \text{мКи})]$.

Керма-постоянная определяется по мощности воздушной кермы. Удобство использования воздушной кермы для керма-постоянной и керма-эквивалента обусловлено тем, что единица СИ кермы имеет простое целочисленное соотношение с внесистемной единицей (1 рад = 0,01 Гр), керма применима для определения полей как фотонов, так и электронов в любом диапазоне доз и энергий излучения, не вводит неоднозначных параметров в расчеты, а воздушная керма для γ -излучения радионуклидных источников с погрешностью до 1% совпадает с поглощённой дозой в воздухе при наличии электронного равновесия. В определении керма-постоянной вводится ограничение со стороны низких энергий, обозначаемое символом δ . Рекомендуются принимать $\delta = 30$ кэВ.

Размерность постоянной мощности воздушной кермы радионуклида (керма-постоянная, Γ_{δ}) $[\text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{Бк} \cdot \text{с})]$ — доза в Греях, активность в беккерелях, расстояние в метрах, время в секундах

$$\frac{10^{-18} \cdot \text{м}^2}{\text{с} \cdot \text{Бк}} = 6,554 \left[\frac{\text{р} \cdot \text{см}^2}{\text{ч} \cdot \text{мКи}} \right] \quad (25)$$

Зная керма-постоянные, активности радионуклидов и расстояния от источника до детектора легко определить мощность воздушной кермы:

$$K = a \cdot \Gamma_{\delta} / r^2. \quad (26)$$

Керма-эквивалент объемного источника равен сумме керма-эквивалентов составляющих его точечных источников с учётом самопоглощения, возможного ослабления излучения в окружающей источник среде и рассеяния в источнике и окружающей среде.

Перейдём теперь к дозе от α - и β -излучения.

Слой биологической ткани 100 мкм полностью поглощает α -частицы с энергиями до 8 МэВ. Поэтому при внешнем облучении организма α -частицами радиоактивных изотопов требуются лишь тонкие защитные экраны, которые оказываются достаточными для защиты организма от воздействия α -частиц при внешнем облучении. Однако при работе с α -источниками необходимо принимать меры, исключающие возможность попадания α -излучателей на кожу человека или внутрь организма.

Дозу от α -излучателя, попавшего, например, на кожу руки рассчитывают по формуле:

$$D = \frac{0,5 a E_{\alpha} t \rho}{R_{\alpha}} \quad (27)$$

где R_{α} — пробег α -частиц в биологической ткани; E_{α} — энергия α -частиц; a — активность, t — время облучения; ρ — плотность биологической ткани (воды).

При попадании α -излучателя внутрь организма множитель 0,5 следует заменить на 1.

При определении дозы от источника β -излучения нужно учесть непрерывность спектра β -излучения. Для этого в расчётные формулы вводят не табличные значения максимальной энергии β -спектра, а её среднее значение:

$$E_{\text{ср}} = 0,4 E_{\text{max}}. \quad (28)$$

Формула для поглощенной дозы в радах в гомогенной среде от источника β -излучения на расстояниях $r < R_{\text{max}}$:

$$D_{\beta} = 1,6 \cdot 10^{-10} \frac{a \cdot 3,7 \cdot 10^7 \sum_{i=1}^m n_i \bar{E}_{\beta i} \cdot e^{-\mu_{\beta i} r} \cdot t}{4\pi^2 \cdot R_{\beta, \text{max}}} = 4,7 \cdot 10^{-4} \frac{at}{r^2} \sum_{i=1}^m \frac{n_i \bar{E}_{\beta i}}{R_{\text{max}, \beta i}} e^{-\mu_{\beta i} r} [\text{зрей}] \quad (29)$$

где a – активность (мКи); n_i – число β -частиц со средней энергией спектра $\bar{E}_{\beta i}$, на один акт распада; $R_{\beta i}$ – толщина слоя полного поглощения β -частиц с максимальной энергией спектра $E_{\text{max}, \beta i}$ в веществе объекта облучения; $\mu_{\beta i}$ – линейный коэффициент ослабления потока β -частиц (в см^{-1}) с максимальной энергией спектра $E_{\text{max}, \beta i}$ в среде между источником и облучаемым объектом.

5.3. Эквивалентная доза при внутреннем облучении

Во всех случаях попадания радиоактивных веществ в организм создается опасность лучевого поражения. Определить дозу, полученную в результате внутреннего облучения, трудно, так как количество радиоактивного вещества, поступившего в организм, обычно неизвестно.

Внутренняя доза радиации — доза, полученная органами тела в результате воздействия радиоактивного материала, проникшего внутрь организма при вдыхании, с пищей или через порезы и раны. Она может состоять из любой комбинации α -, β - и γ -излучения, испускаемого попавшим внутрь радиоактивным материалом.

Источниками доз радиации могут быть вещества, проникшие внутрь организма при еде, питье, дыхании, через порезы или раны, или введенные в организм при медицинских процедурах. Размер радиационной дозы зависит от качественного и количественного состава (тип распада, активность) радионуклидов, от химической формы радионуклида и его состояния (молекулярно-дисперсное, аэрозоль, коллоид), от путей проникновения (пероральный, ингаляционный, через кожу), скорости и продолжительности его проникновения в организм, усвояемости изотопа из желудочно-кишечного тракта или лёгких, от характера его распределения, от скорости выведения радионуклида из критического органа и организма в целом (т.е. от времени его нахождения в организме, которое зависит от периода его полураспада и скорости выведения из организма) и т.п.

Для определения скорости поступления радионуклидов в организм человека необходимо знать такие параметры, как интенсивность дыхания, потребление питьевой воды и пищи, а для оценки дозы от попавших внутрь человека радионуклидов — параметры самого человека и некоторых его органов.

Радиоактивные изотопы при попадании в организм распределяются в тех органах, где уже имеются стабильные изотопы этого элемента или химически подобные ему. Известно, что мягкая биологическая ткань на 80% состоит из воды, кости — из фосфата кальция, в состав гемоглобина крови входит железо и т. д. Изучение распределения радиоактивных изотопов в организме человека показало, что тритий распределяется равномерно по всему организму, фосфор на 70% усваивается костями, железо на 60% переходит в кровь. В связи с неравномерностью распределения радиоактивных изотопов в организме и, следовательно, неравномерного облучения различных органов при расчёте доз при внутреннем облучении вводится понятие критического органа.

Критический орган — орган или ткань, часть тела, облучение которых в данных условиях может причинить наибольший ущерб здоровью облученного лица или его потомства.

Для человека критические органы — кроветворные органы, желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы.

Орган является критическим, если он усваивает наибольшее количество радиоактивного вещества, поступившего в организм, играет важную роль в жизнедеятельности всего организма и обладает высокой радиочувствительностью. Установлены три группы критических органов и предельно допустимые дозы (ПДД) при внешнем и внутреннем облучении для каждой из групп.

Вследствие радиоактивного распада и минерального обмена происходит уменьшение концентрации каждой порции радионуклида, находящегося в организме. Количество радиоактивного изотопа в организме (при однократном введении) уменьшается в результате радиоактивного распада (λ) и биологического выведения (λ_6). Оба процесса идут независимо друг от друга и могут быть охарактеризованы эффективной постоянной выведения $\lambda_{эфф}$, показывающей скорость изменения содержания радиоактивного изотопа в критическом органе:

$$\lambda_{эфф} = \lambda + \lambda_6 \quad (30)$$

Для расчёта поглощенных и эффективных доз, создаваемых в организме или критическом органе, используется понятие эффективного периода полувыведения радионуклидов из организма:

$$T_{эф} = \frac{T \cdot T_6}{T + T_6} \quad (31)$$

где $T_{эф}$ — эффективный период полувыведения, T — период физического полураспада, T_6 — период биологического полувыведения радионуклида в процессе минерального обмена ($T_{эфф}$ — время, за которое количество радиоактивного изотопа в критическом органе уменьшится в два раза).

Величина периода биологического полувыведения зависит от химической формы радионуклида и от физиологической функции органа. Если активность радионуклида уменьшается одновременно за счёт распада и биологического выведения, то эффективный период полувыведения меньше как T , так и T_6 . Если $T=T_6$, то T_6 равен половине от T или T_6 .

Динамика накопления эквивалентной дозы от излучения радионуклидов, находящихся внутри организма, определяется сочетанием кине-

тики поступления радионуклида в организм с кинетикой выхода его из организма. Общая доза складывается из дозы, полученной в ходе процесса поступления радионуклида (зависит от времени, в течение которого человек дышал загрязненным воздухом, пил радиоактивную воду, принимал пищу) и дозы, полученной уже после того, как поступление радиоактивных веществ было прекращено (зависит от времени пребывания в экологически чистом месте после удаления из опасной зоны).

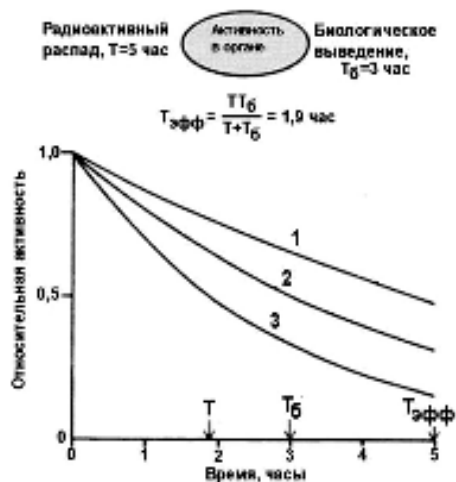


Рис. 2. Кинетика уменьшения активности радионуклида в организме: 1 — за счёт радиоактивного распада; 2 — за счёт биологических процессов; 3 — общее выведение.

С точки зрения кинетики накопления дозы возможны два предельных случая: 1) Однократная доза, когда время поступления радионуклида в организм очень мало; 2) Хроническое поступление, когда человек постоянно пьёт радиоактивную воду или дышит радиоактивным воздухом.

При хронической дозе облучения в организме (критическом органе) поддерживается постоянная концентрация радионуклида. Здесь доза линейно возрастает во времени. При однократном поступлении в разных ситуациях доза может возрастать по линейному закону или по закону $1-\exp(-\lambda t)$. При больших временах (организм избавился от радионуклида) доза стремится к постоянному значению, пропорциональному активности изотопа, средней энергии излучения и периоду выведения $T_{эфф}$.

Если в объекте облучения одновременно находятся α -, β - и γ -излучающие изотопы, то доза, полученная объектом облучения, является суммой соответствующих доз:

$$D_{\alpha,\beta,\gamma} = D_{\alpha} + D_{\beta} + D_{\gamma} \quad (32)$$

5.4 Нормы радиационной безопасности и санитарные правила

Рассмотрим теперь некоторые проблемы радиационной безопасности.

Предел дозы (ПД) — величина годовой эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения, которая не должна превышать в условиях нормальной работы. Соблюдение предела годовой дозы предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов сохраняется при этом на приемлемом уровне.

Предел годового поступления (ПП) — допустимый уровень поступления данного радионуклида в организм в течение года, который приводит к облучению человека дозой, равной пределу годовой дозы.

Средство индивидуальной защиты — средство защиты персонала от внешнего облучения, поступления радиоактивных веществ внутрь организма и радиоактивного загрязнения кожных покровов.

Облучение медицинское — облучение пациентов в результате медицинского обследования или лечения.

Облучение профессиональное — облучение персонала в процессе его работы с техногенными источниками ионизирующего излучения.

Принципы нормирования, обоснования и оптимизации радиационных воздействий в медицине реализуются на основе концепции получения необходимой и полезной диагностической информации или выраженного терапевтического эффекта при минимально возможных уровнях облучения пациента.

Радиационная безопасность персонала, населения и пациентов считается обеспеченной, если соблюдаются основные принципы радиационной безопасности (обоснование, оптимизация, нормирование) и требования радиационной защиты, установленные Федеральными законами «О радиационной безопасности населения» №3-ФЗ от 09.01.96 (Собрание законодательства РФ 1996, № 31) и «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999. № 52-ФЗ, нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009) и санитарными правилами (ОСП-99/2010).

НРБ – нормы радиационной безопасности, документ, регламентирующий в России допустимые уровни воздействия ионизирующих излучений на живой организм с учетом облучения человека извне и изнутри. В основу НРБ положены предельно допустимые дозы (ПДД) для критических органов и тела в целом.

Нормы радиационной безопасности применяются для обеспечения безопасности человека во всех условиях воздействия на него ионизирующего излучения искусственного или природного происхождения. Они распространяются на следующие виды воздействия ионизирующего излучения на человека: в условиях эксплуатации техногенных источников излучения; в результате радиационной аварии; от природных источников излучения; при медицинском облучении.

Устанавливаются следующие категории облучаемых лиц: 1) персонал (группы А и Б); 2) все население, включая лиц из персонала, вне сферы и условий их производственной деятельности.

Табл. 3. Основные пределы доз.

Нормируемые величины	Пределы доз	
	персонал (группа А)	Население
Эффективная доза	20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год	1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв в год
Эквивалентная доза за год в хрусталике глаза	150 мЗв	15 мЗв
коже	500 мЗв	50 мЗв
кистях и стопах	500 мЗв	50 мЗв

Для категорий облучаемых лиц устанавливаются нормативы:

- основные пределы доз (ПД), приведенные в таблице 1;
- допустимые уровни монофакторного воздействия (для одного радионуклида, пути поступления или одного вида внешнего облучения), яв-

ляющиеся производными от основных пределов доз: пределы годового поступления (ПП), допустимые среднегодовые объемные активности (ДОА) и среднегодовые удельные активности (ДУА) и другие;

– контрольные уровни (дозы, уровни, активности, плотности потоков и др.). Их значения должны учитывать достигнутый в организации уровень радиационной безопасности и обеспечивать условия, при которых радиационное воздействие будет ниже допустимого.

Основные пределы доз облучения не включают в себя дозы от природного и медицинского облучения, а также дозы вследствие радиационных аварий. Эффективная доза для персонала не должна превышать за период трудовой деятельности (50 лет) — 1000 мЗв (т.е. 1 Зв), а для населения за период жизни (70 лет) — 70 мЗв. При одновременном воздействии на человека источников внешнего и внутреннего облучения годовая эффективная доза не должна превышать пределов доз, установленных в табл. 1.

Важно понимать, что пределы доз медицинского облучения не устанавливаются в принципе. Здесь используется принцип обоснования назначения радиологических медицинских процедур и оптимизация мер защиты пациентов. Это означает, что при планировании и выполнении любой диагностической или терапевтической радиологической процедуры приоритет отдаётся не снижению уровня облучения, а получению чисто медицинского эффекта, но при минимально возможной лучевой нагрузке на пациента.

Проведение медицинских процедур, связанных с облучением пациентов, должно быть обосновано путем сопоставления диагностических или терапевтических выгод, которые они приносят, с радиационным ущербом для здоровья, который может причинить облучение, принимая во внимание имеющиеся альтернативные методы, не связанные с медицинским облучением. Если диагностическая или терапевтическая процедура с применением ионизирующего излучения не обоснована, её не следует проводить.

Принцип оптимизации при проведении ядерно-медицинских процедур предусматривает:

– поддержание на возможно низком уровне индивидуальных доз облучения пациентов при условии получения необходимой диагностической информации при радионуклидной диагностике или полезного терапевтического эффекта для больного при ядерной терапии;

– проектирование, эксплуатацию и поддержание средств и технологий ядерной медицины на уровне, обеспечивающем настолько низкие дозы облучения пациентов, насколько это разумно достижимо с учётом экономических и социальных факторов.

Принцип нормирования применительно к ядерной медицине непосредственно не используется, но в каждом подразделении радионуклидной диагностики могут быть установлены контрольные уровни (но не пределы доз!) допустимого облучения пациентов от вводимых в организм РФП.

Защита пациента при медицинских процедурах, связанных с облучением, должна обеспечивать наибольшее превышение пользы для его здоровья по сравнению с вредом от облучения.

При проведении обследований в связи с профессиональной деятельностью, а также рентгенорадиологических профилактических медицинских и научных исследований практически здоровых лиц, не получаю-

щих прямой пользы для своего здоровья от процедур, связанных с облучением, годовая эффективная доза не должна превышать 1 мЗв.

Лица (не персонал радиологических отделений), оказывающие помощь в поддержке пациентов при выполнении процедур, не должны подвергаться облучению в дозе, превышающей 5 мЗв в год. Такие же требования предъявляются к радиационной безопасности взрослых лиц, проживающих вместе с пациентами, прошедшими курс радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников и выписанными из клиники. Для остальных взрослых лиц, а также для детей, контактирующих с пациентами, выписанными из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии, предел дозы составляет 1 мЗв в год.

Пациенты, проходящие курс радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников, могут быть выписаны из клиники при условии, что уровень гамма- и рентгеновского излучения, испускаемого из тела, удовлетворяет требованиям НРБ. Выписка пациента допускается, если остаточная активность радионуклидов в теле или измеренная мощность дозы в воздухе вблизи тела пациента ниже допустимых значений. Пациентам следует дать инструкции относительно мер предосторожности, которые они должны принимать с тем, чтобы защитить от облучения членов семьи и других лиц, с которыми они вступают в контакт.

При планировании и проведении процедур, связанных с облучением ионизирующим излучением, в учреждениях здравоохранения должны определяться и регистрироваться в установленном порядке дозы у всех лиц, подвергающихся медицинскому облучению.

В случае смерти пациента, проходившего курс радионуклидной терапии или брахитерапии, патологоанатомическое исследование и кремация тела разрешается только после того, как остаточная активность в нём или мощность дозы уменьшится до уровня, удовлетворяющего требованиям НРБ. В случае смерти пациента, в организме которого находится кардиостимулятор с радионуклидным источником энергии, кремация тела разрешается только после удаления источника.

Организация работ с радиоактивными веществами, обеспечивающая максимально возможную безопасность, регламентируется «Санитарными правилами работы с радиоактивными веществами и ионизирующими излучениями».

ОСП (ОСПОРБ-99/2010) — основные санитарные правила радиационной безопасности действующие в России, устанавливающие требования по защите людей от вредного радиационного воздействия при всех условиях облучения от источников ионизирующего излучения, на которые распространяется действие НРБ-99/2009.

Согласно ОСП-99/2010 по потенциальной радиационной опасности устанавливается четыре категории объектов. К I категории относятся радиационные объекты, при аварии на которых возможно их радиационное воздействие на население и могут потребоваться меры по его защите. Во II категории объектов радиационное воздействие при аварии ограничивается территорией санитарно-защитной зоны. К III категории относятся объекты, радиационное воздействие при аварии которых ограничивается территорией объекта. К IV категории относятся объекты, радиационное воздей-

ствие от которых при аварии ограничивается помещениями, где проводятся работы с источниками излучения.

Радионуклиды как потенциальные источники внутреннего облучения разделяются по степени радиационной опасности на четыре группы в зависимости от минимально значимой активности (МЗА):

группа А — радионуклиды с минимально значимой активностью 10^3 Бк; изотопы с особо высокой радиотоксичностью, например: ^{210}Pb , ^{210}Po , ^{226}Ra , ^{228}Th , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{232}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{241}Am , ^{242}Cm .

группа Б — радионуклиды с минимально значимой активностью 10^4 и 10^5 Бк; изотопы с высокой радиотоксичностью, например: ^{90}Sr , ^{106}Ru , ^{124}Sb , ^{126}J , ^{129}J , ^{131}J , ^{144}Ce , ^{170}Tm , ^{210}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{234}Th , ^{241}Ru .

группа В — радионуклиды с минимально значимой активностью 10^6 и 10^7 Бк; изотопы со средней радиотоксичностью, например: ^{22}Na , ^{24}Na , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{54}Mn , ^{56}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{82}Br , ^{89}Sr , ^{91}Y , ^{90}Y , ^{95}Nb , ^{95}Zr , ^{105}Ru , ^{125}Sb , ^{132}J , ^{133}J , ^{134}J , ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{141}Ce , ^{171}Tm , ^{203}Pb , ^{206}Bi , ^{231}Th , ^{239}Np .

группа Г — радионуклиды с минимально значимой активностью 10^8 Бк и более; изотопы с малой радиотоксичностью, например: ^{14}C , ^{38}Cl , ^{55}Fe , ^{64}Cu , ^{69}Zn , ^{71}Ge , $^{91\text{m}}\text{Y}$, ^{97}Zr , $^{96\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}Cs , $^{134\text{m}}\text{Cs}$, ^{136}Cs .

группа Д — изотопы с наименьшей радиотоксичностью, например, ^3H .

Все работы с использованием открытых источников излучения разделяются на три класса.

Класс работ — характеристика работ с открытыми источниками ионизирующего излучения по степени потенциальной опасности для персонала, определяющая требования по радиационной безопасности в зависимости от радиотоксичности и активности нуклидов.

Комплекс мероприятий по радиационной безопасности при работе с открытыми источниками излучения должен обеспечивать защиту персонала от внутреннего и внешнего облучения, ограничивать загрязнение воздуха и поверхностей рабочих помещений, кожных покровов и одежды персонала, а также объектов окружающей среды как при нормальной эксплуатации, так и при проведении работ по ликвидации последствий аварии.

Радиационная безопасность пациентов и населения должна быть обеспечена при всех видах медицинского облучения путём достижения максимальной пользы от радиологических процедур и минимизации радиационного ущерба, при безусловном превосходстве пользы для облучаемых над вредом. Медицинское облучение пациентов с целью получения диагностической информации или терапевтического эффекта проводится только по назначению врача и с согласия пациента. Окончательное решение о проведении соответствующей процедуры принимает врач-радиолог. Медицинское диагностическое облучение осуществляется по медицинским показаниям в тех случаях, когда отсутствуют или недостаточно информативны другие альтернативные методы диагностики.

Регламенты проведения всех видов диагностических исследований призваны гарантировать отсутствие детерминированных лучевых эффектов. При проведении лучевой терапии должны быть предприняты меры для предотвращения лучевых осложнений у пациента. В России для рентгенодиагностики и лучевой терапии используется аппаратура, зарегистрированная в Минздраве РФ, включенная в реестр медицинских изделий для

медицинского применения в РФ и имеющая санитарно-эпидемиологическое заключение. Радиологическое отделение должно располагать обязательным набором передвижных и индивидуальных средств радиационной защиты пациента и персонала.

Рентгенорадиологические медицинские подразделения обязаны иметь соответствующую лицензию. Доза, полученная пациентом, подлежит регистрации. При достижении накопленной дозы облучения пациента 0,5 Зв должны быть приняты меры по дальнейшему ограничению его облучения, если лучевые процедуры не диктуются жизненными показаниями. Пациенту предоставляется информация об ожидаемой дозе облучения и о возможных последствиях от проведения радиологических процедур. Пациент имеет право отказаться от этих процедур, за исключением профилактических исследований, проводимых в целях выявления заболеваний, опасных в эпидемиологическом отношении.

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ

Все ионизирующие излучения (рентгеновские и γ -лучи, α -, β -частицы, нейтроны, протоны и др.) обладают выраженным биологическим действием, в основе которого лежат многообразные взаимозависимые реакции, вызывающие функциональные и морфологические изменения в живых клетках, органах и организме в целом.

В данной главе рассмотрены некоторые аспекты биологического действия излучения с точки зрения важности их для радиационной и ядерной медицины.

При рассмотрении последствий действия радиации на живые организмы следует учитывать, что чувствительность разных биологических объектов к действию ионизирующего излучения существенно различна.

Радиочувствительность и радиорезистентность – понятия, характеризующие степень чувствительности животных и растительных организмов, а также их клеток и тканей к воздействию ионизирующих излучений. Чем больше возникает изменений в ткани под влиянием радиации, тем ткань более радиочувствительна, и, наоборот, способность организмов или отдельных тканей не давать патологических изменений при действии ионизирующих излучений характеризует степень их радиорезистентности, т.е. устойчивости к радиации.

Наибольшей радиочувствительностью у человека обладают половые клетки и белые кровяные тельца. Очень чувствительны к действию ионизирующей радиации костный мозг, селезёнка и лимфатические узлы, т.е. органы кроветворения. Весьма чувствителен также эндотелий желудочно-кишечного тракта. Известна высокая чувствительность центральной нервной системы к действию даже малых доз радиации на организм. Костная и мышечная ткани наименее чувствительны к действию излучений, т.е. они наиболее радиорезистентны.

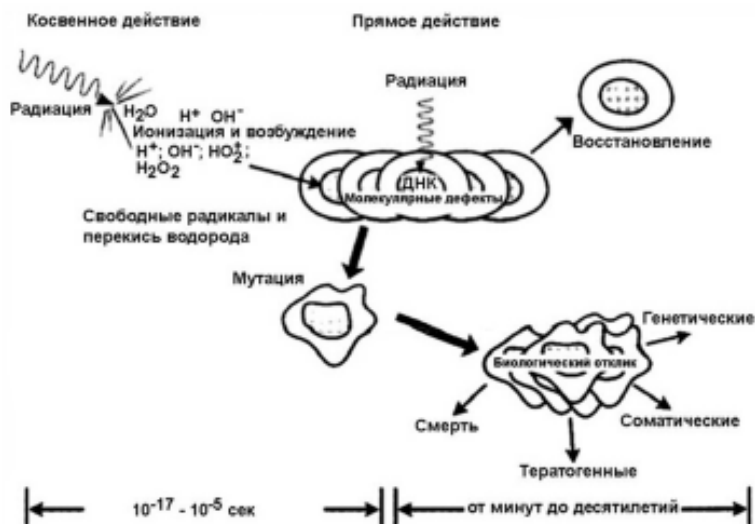


Рис. 1. Физические и биологические последствия воздействия ионизирующей радиации на биологические объекты.

Известны значительные различия радиочувствительности опухолей в зависимости от их локализации и гистологического строения. К радиочувствительным опухолям относят лимфомы, саркомы, плазмоцитомы, опухоли головы и шеи. Промежуточной радиочувствительностью обладают опухоли молочной железы, немелкоклеточный рак лёгкого. К резистентным опухолям относят нейрогенные опухоли, остеосаркомы, фибросаркомы, рак почки. Низкодифференцированные опухоли более радиочувствительны, чем высокодифференцированные. Уровни радиочувствительности опухоли в организме и клеточной линии этой опухоли могут существенно различаться.

Радиочувствительность клеток зависит от их физиологического состояния: при усилении функциональной активности повышается радиочувствительность. У клеток, находящихся в начальной стадии усиленного деления, радиочувствительность высока. На этом основана борьба со злокачественными опухолями. Среди зрелых форм клеточных элементов радиочувствительность тем меньше, чем старше клеточный элемент.

Эффекты действия ионизирующих излучений на живой организм делят на пороговые, т.е. детерминистские (нестохастические) и на беспороговые вероятностные (стохастические).

Эффекты облучения детерминированные — клинически выявляемые вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, в отношении которых предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует, а выше — тяжесть эффекта зависит от дозы.

Для возникновения детерминированных эффектов необходимо превышение определенной дозы, после которой могут возникнуть такие проявления, как лучевая болезнь, поражение кожи, катаракта. Тяжесть этих эффектов зависит от степени превышения пороговой дозы облучения.

Табл. 1. Стадии действия излучений на биологические системы.

Стадия	Процессы	Продолжительность стадии
Физическая	Поглощение энергии излучения; образование ионизированных и возбужденных атомов и молекул	$10^{-16} - 10^{-15}$ с
Физико-химическая	Перераспределение поглощенной энергии внутри молекул и между ними, образование свободных радикалов	$10^{-14} - 10^{-11}$ с
Химическая	Реакции между свободными радикалами и между ними и исходными молекулами. Образование широкого спектра молекул с измененными структурой и функциональными свойствами.	$10^{-6} - 10^{-3}$ с
Биологическая	Последовательное развитие поражения на всех уровнях биологической организации от субклеточного до всего организма; развитие процессов биологического усиления и процессов восстановления.	Секунды – годы

Эффекты облучения стохастические (вероятностные или беспороговые) — вредные биологические эффекты, вызванные ионизирующим излучением, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна дозе и для которых тяжесть проявления не зависит от дозы.

К числу беспороговых стохастических эффектов радиации относятся злокачественные образования и наследственные изменения. Здесь от дозы зависит только вероятность их возникновения, но не тяжесть заболевания.

Рассмотрим теперь особенности действия радиации на различные биологические объекты.

6.1. Молекулярный уровень воздействия

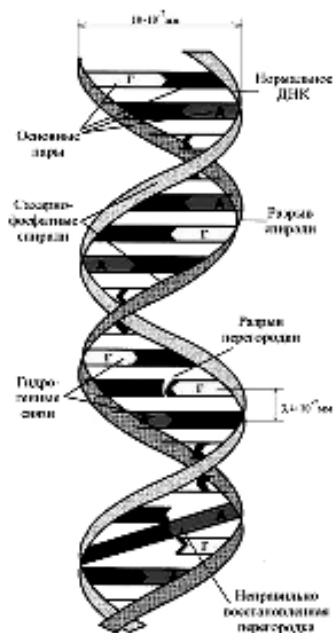
Из-за высокой энергии ионизирующего излучения, поглощённого клеткой, оно способно вызвать изменение любой молекулы, любой биологической системы.

В процессе преобразования ионизирующего излучения в химическую энергию в организме зарождаются активные центры радиационно-химических реакций, происходит ионизация и возбуждение атомов и молекул. Образуются высокоэнергетические и реакционноспособные частицы – осколки молекул: ионы и свободные радикалы. В дальнейшем происходит миграция поглощенной энергии по макромолекулярным связям, разрывы химических связей, образование свободных радикалов и реакции между ними и другими, как уже поврежденными, так и исходными молекулами. При этом возникают молекулы нового, часто чужеродного для организма состава. Эти эффекты – следствия поглощения энергии излучения молекулами белков, нуклеопротеидов, структурами внутриклеточных мембран. В этом случае говорят о **прямом действии** излучения.

В результате облучения макромолекул их биологические функции могут частично или полностью утрачиваться. Такие эффекты возникают в результате либо прямого, либо косвенного действия ионизирующего излучения.

Прямое действие состоит в том, что разрушаются те молекулы, которые непосредственно поглотили энергию излучения.

Рис. 2. Влияние радиоактивного облучения на молекулу ДНК.



Из числа начальных молекулярных повреждений самыми опасными являются повреждения ДНК внутри ядра клетки, а также внутриклеточных мембран. Эти процессы осуществляются в три стадии: *физическую, физико-химическую и химическую* в течение чрезвычайно короткого промежутка времени. Последующая биологическая стадия – вторичные

(радиобиологические) эффекты на всех уровнях организации живого организма, занимает большее время (продолжаются в течение всей жизни).

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — макромолекула, обеспечивающая хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Молекула ДНК имеет нитевидную форму в виде двойной спирали.

В результате облучения ДНК возникают такие типы повреждения макромолекулы, как одно- и двунитиевые разрывы; межмолекулярные поперечные сшивки полинуклеотидных цепей; разветвление цепи вследствие суммарного эффекта одно- и двунитиевых разрывов (за счёт присоединения обломков молекулы, образовавшихся в результате двунитевого разрыва в цепях ДНК). При облучении нити ДНК резко скручиваются, образуются водородные мостики между различными нитями ДНК, нарушается спиральное строение молекулы; особенно важно разрушение двойных спиралей ДНК, внутримолекулярная полимеризация, раскрытие двойных спиралей, разветвление и т. п. Молекулярный вес ДНК, зависит как от величины дозы, так от мощности дозы облучения.

Структурные повреждения наблюдаются и в облучённых белках, в том числе входящих в состав ферментов.

При поглощении излучения одиночное событие потери энергии в пределах белковой молекулы вызывает изменение её конформации. Первичное событие поглощения энергии носит вероятностный характер, т.е. любая из аминокислот с равной вероятностью поглощает энергию излучения. Тем не менее, оказывается, что конечное структурное поражение локализуется в специфических участках. Для объяснения этого эффекта допускают возможность миграции энергии и заряда по полипептидной цепи вдоль локализации в определенном структурном звене.

Поскольку у человека основную часть массы тела составляет вода, первичные процессы взаимодействия излучения с биологическим веществом во многом определяются поглощением излучения водой клеток, ионизацией молекул воды с образованием высокоактивных в химическом отношении радикалов типа OH^- и H^+ . В присутствии кислорода образуется также свободный радикал гидропероксида ($\text{H}_2\text{O}^\cdot$) и перекись водорода (H_2O_2), являющиеся сильными окислителями. Продукты радиоллиза активно вступают в реакцию с белковыми молекулами, образуя токсичные соединения. Возникшие вредные для организма и реакционноспособные перексидные соединения, запускают цепь биохимических реакций и приводят к разрушению клеточных мембран. Это вызывает нарушения жизнедеятельности отдельных функций или систем организма.

Повреждение биомолекул химически активными продуктами радиоллиза воды называют **непрямым (косвенным) действием** излучения. В зависимости от величины поглощенной дозы и индивидуальных особенностей организма, вызванные изменения могут быть обратимыми или необратимыми.

Косвенное воздействие характеризуется химическими процессам, результатом которых становятся одонитевые разрывы в ДНК.

При облучении воды, в ней возникают чрезвычайно реакционно-способные свободные радикалы. Если в растворе преобладает прямое действие излучения на молекулы, то с ростом концентрации увеличивается число поражённых молекул. Если же повреждение ДНК происходит вследствие взаимодействия макромолекул с химически активными продуктами радиоллиза воды, то процесс лимитируется не концентрацией, а количест-

вом образующихся радикалов воды, зависящим от дозы излучения. В разбавленных водных растворах веществ не прямое действие радиации, обусловленное продуктами радиолиза воды, играет ведущую роль в разрушении молекул.



Рис. 3. Свободнорадикальная модель радиационного повреждения сухих ферментов: I – спектр первичных продуктов; II – процессы, протекающие на физико-химической стадии; III – образовавшиеся промежуточные продукты; IV, V – конечный эффект – потеря ферментативной активности.

В результате атаки радикалами, образовавшимися при радиолизе воды, в каждой из полинуклеотидных цепей ДНК вначале появляются одиночные разрывы, а при определенном критическом числе которых возникает двунитиевый разрыв как результат совпадения близкорасположенных одностаниевых разрывов.

Косвенное воздействие излучения можно разделить на три фазы.

1. Физическая стадия, время: $10^{-15} \div 10^{-13}$ с, происходит поглощение энергии излучения и взаимодействие её с веществом.
2. Физико-химическая стадия, время: $10^{-13} \div 10^{-10}$ с, возникают первичные свободные радикалы и ионы.
3. Химическая стадия, время: $10^{-6} \div 10^{-3}$ с, происходит взаимодействие ионов и радикалов, появляются вторичные свободные радикалы и перексиды, а также осуществляется взаимодействие всех этих продуктов с веществами и структурами клетки организма.

6.2 Клеточный уровень воздействия

Изменения химической структуры атомов и молекул под влиянием облучения ведут к развитию в клетках биохимических реакций, не свойственных им в нормальном состоянии. Развивающиеся биохимические изменения весьма разнообразны, и значение их для жизни клетки неодинаково. Нарушаются окислительные процессы, белковый, жировой, углеводный обмены, инактивируются ферменты.

Клеточный уровень воздействия включает в себя все нарушения и процессы, обусловленные изменениями функциональных свойств облученных клеточных структур. Количество клеток с радиационными повреждениями в облученной популяции находится в прямой зависимости от дозы облучения, блокирования процессов физиологической регенерации,

жизнестойкости организма. Изменения на клеточном уровне приводят к нарушению наследственных структур, угнетению кроветворения, подавлению сперматогенеза, т.е. влияют на весь механизм жизнедеятельности организма многоклеточных и высших животных.

Рентгеновские и гамма-лучи взаимодействуют с биологической тканью в основном по механизму Комптона, образуя высокоэнергетичные электроны отдачи, которые пересекают клетку и вызывают ионизацию по своему треку, выбивая орбитальные электроны из критически важных молекул в клетке (*прямое действие*) или из молекул воды, расположенных на расстояниях в 3÷5 нм от критической молекулы (*косвенное действие*). Прямые и косвенные эффекты генерируют высокореакционноспособные кислород и азот-содержащие продукты (свободные радикалы), которые диффундируют, вызывая новые биологические повреждения.

Хорошо известно, что с ростом поглощенной дозы рентгеновского или гамма-излучения, выживаемость клеток млекопитающих падает, причём тем круче, чем больше линейная передача энергии, ЛПЭ, излучения (рис. 4).

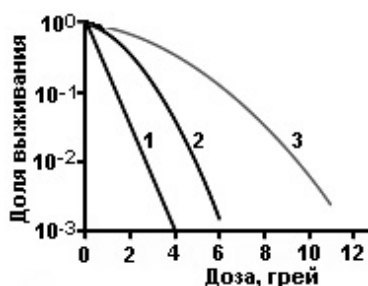


Рис. 4. Зависимости доли выживших клеток млекопитающих от дозы излучений, обладающих различной ионизирующей способностью: 1 – высокое ЛПЭ (α-частицы), 2 – промежуточное ЛПЭ (15 МэВ нейтроны) и 3 – низкое ЛПЭ (250 кэВ рентгеновское излучение).

Повреждения внутриклеточных структур изменяет метаболические процессы в клетках, следствием чего является появление новых нарушений уже после окончания воздействия радиации. Например, нарушения строения нуклеотидов и их последовательностей в ДНК и РНК ведут к дефициту необходимых для нормальной жизнедеятельности продуктов матричного синтеза, а также к наработке несвойственных клетке, чужих для неё продуктов. Нарушение структуры ферментов приводит к замедлению ферментативных реакций, накоплению аномальных метаболитов, часть которых имеют свойства радиотоксинов. В результате возникают серьёзные нарушения жизнедеятельности, и даже гибель клетки. Однако возникшие повреждения могут быть "залечены" с восстановлением нормальной жизнедеятельности клетки. Чем выше доза облучения, тем больше возникает первичных повреждений и тем меньше возможность их полного восстановления. Повреждение и гибель клеток лежат в основе развития поражения тканей, органов и всего организма при радиационных воздействиях.

В результате прямого и косвенного воздействия излучений не только изменяются сами биомолекулы, но меняется скорость реакций, протекающих с участием ферментов.

Некоторые радиационно-биохимические изменения появляются уже после воздействия малых доз, другие — лишь в результате воздействия средних или высоких доз излучений. При воздействии радиации прежде всего повреждаются нуклеиновые кислоты. Углеводный обмен веществ устойчив к облучению: его изменения после облучения становятся заметны-

ми лишь при дозах 50÷200 Гр. Нарушение клеточного дыхания наблюдается в результате воздействия ещё больших доз.

Среди молекулярных повреждений особое место занимает радиационное поражение ДНК — основной мишени при действии радиации на клетки. Если повреждения молекул других типов могут быть скомпенсированы за счёт оставшихся неповрежденными молекул белков, полисахаридов и т.п., то в случае ДНК такой путь исключен. Однако в случае ДНК в **неделяющихся клетках**, повреждение каких-то участков её цепи может и не сказаться на жизнедеятельности этих клеток. Для **делящихся клеток** повреждения ДНК существенны. Если в результате облучения возникли повреждения ДНК, то нормальная репликация осуществиться не может. Эта форма гибели клеток называется *репродуктивной гибелью*.

Количество повреждений ДНК, возникающих в результате облучения, достаточно велико. Так, например, при облучении в дозе 1 Гр в каждой клетке человека возникает 1000 одиночных и 100÷200 двойных разрывов. Каждое из этих событий могло бы иметь фатальные последствия, если бы не существовало системы, способной ликвидировать большинство возникших повреждений ДНК. Существование в клетках механизмов и ферментных систем, обеспечивающих восстановление начальных повреждений ДНК, обусловлено необходимостью поддержания стабильности генома, восстановления от постоянно возникающих повреждений ДНК в результате воздействия радиационного фона, присутствия в среде мутагенов, нарушений, случайно возникающих в процессе жизнедеятельности клеток.

Еще одним результатом лучевого повреждения ДНК является возникновение наследуемых повреждений генетического материала — мутаций, следствием которых может быть злокачественное перерождение соматических клеток (*клетки тела*) или дефекты развития у потомства. Вызванная облучением дестабилизация ДНК, процесс репарации её повреждений могут способствовать внедрению в геном клетки или активации онковирусов, ранее существовавших в геноме в репрессивном состоянии.

Другая мишень действия радиации на клетки — внутриклеточные мембраны. Активация под влиянием облучения реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов приводит к деструктивным изменениям мембран, к нарушениям активного транспорта веществ через мембраны, снижению ионных градиентов в клетке, к выходу ферментов из мест их локализации, поступлению их в ядро и, как следствие этого, к дезорганизации ядерных структур и гибели клетки. По этому типу могут погибать как неделящиеся, так и делящиеся клетки.

На клеточном уровне под влиянием облучения выявляются замедление клеточного деления, образование хромосомных aberrаций, возникновение микроядер. Гибель клетки может происходить по апоптотическому и некротическому путям. Большая часть клеток погибает до вступления клеток в митоз. Апоптотическая гибель клеток характерна для лимфоцитов, причём при небольших дозах облучения. Угнетение клеточного деления относится к функциональным клеточным нарушениям и носит обратимый характер. При воздействии больших доз клеточное деление полностью прекращается, что приводит к бесплодию человека.

Важным для радиационных онкологов является «коммунальный эффект», или «эффект свидетеля». Эффект, обнаруженный не только в

культуре клеток, но и в тканях, состоит в поражении клеток, наступающем после облучения других клеток, находящихся в составе одной ткани.

Наиболее известная реакция клеток на облучение — задержка клеточного деления: при увеличении дозы увеличивается продолжительность задержки деления каждой облученной клетки. На отдельных стадиях клеточного цикла наблюдается разное время задержки деления.

Рассмотрим теперь особенности воздействия ионного облучения на нормальные и опухолевые клетки. Такой анализ интересен для развития лучевой медицины, в которой появилось новое направление — ионная терапия, основанная на облучении больных тканей тяжёлыми частицами — ионами (гелия, углерода и др.) и протонами.

При прохождении через ткани, расположенные до опухоли, потери энергии корпускулярной частицей на ионизацию невелики. Поэтому появляется возможность значительно повысить эффективность (по сравнению с фотонным излучением) облучения глубоко расположенных опухолей, а также значительно усилить повреждающий эффект их облучения (биологическая эффективность у ионов углерода в конце пробега выше в 3÷5 раз, чем у γ -квантов). Поэтому ионная терапия даёт высокий показатель излечиваемости пациентов. Кроме того, ионная терапия позволяет резко уменьшить количество сеансов облучения. Опухоли, для лечения которых требуется 30 сеансов γ -излучения, с помощью углеродной терапии могут излечиваться всего за несколько облучений.

Воздействие ионизирующего излучения на биологическую систему зависит не только от выделенной в макроскопическом объёме энергии — дозы, но и в значительной степени от микроскопического характера энерговыделения или от плотности потерь энергии. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) определяет степень усиления биологических эффектов, произведенных частицами с большими линейными потерями энергии (ЛПЭ), по сравнению со слабоионизирующими излучениями, при одной и той же дозе облучения. ОБЭ зависит от типа частиц и их энергии, от пробега в тканях, от уже поглощенной дозы, от типа опухоли, от способности клеток к «ремонту» (в том числе от фазы клеточного цикла) и от содержания кислорода в опухоли (*OER*).

Вероятность уничтожения опухолевых клеток зависит от способности организма «залечивать» нанесенные повреждения. Несколько удалённых нарушений в структуре ДНК могут быть «залечены». Однако при локальных многократных нарушениях в одной структуре ДНК вероятность правильного восстановления резко уменьшается, и клетка погибает.

Различают три основных вида разрывов молекул ДНК, возникающих при ионизирующем облучении: одиночные, двунитевые и кластерные разрывы. Одиночные разрывы не приводят к поломкам молекулы ДНК, так как разорванная нить прочно удерживается на месте водородными, гидрофобными и другими видами взаимодействий с противоположной нитью ДНК и, кроме того, структура довольно хорошо восстанавливается мощной системой репарации.

При дозах до 20 Гр двойные разрывы являются следствием одновременного повреждения обеих нитей ДНК. С увеличением дозы облучения возрастает вероятность перехода одиночных разрывов в двойные, так как увеличивается возможность того, что независимые разрывы в противо-

положных цепях возникают друг против друга. При действии излучений с небольшой плотностью ионизации (γ - и рентгеновское излучение) 20÷100 одиночных разрывов вызывают один двойной.

Плотно ионизирующие излучения приводят к большому числу двойных разрывов. Уже при дозе 1 Гр в каждой клетке человека повреждается 5000 оснований молекул ДНК, возникает 1000 одиночных и 10÷100 двойных разрывов. Кластерными разрывами называются сочетания разрывов нитей и оснований в пределах 1÷2 витков ДНК. Такие разрывы наблюдаются при облучении живых тканей частицами тяжелее гелия.

Эффективность летального действия излучений на клетки различных тканей организма (радиочувствительность клеток) обуславливается двумя факторами различной природы: физическим фактором — величиной поглощённой энергии в генетических структурах и фактором биологической природы — эффективностью работы систем восстановления повреждённых генетических структур. Молекулярными повреждениями, лежащими в основе клеточной гибели, являются двунитевые разрывы (ДР) ДНК, в то время как однонитевые разрывы эффективно восстанавливаются клетками различного происхождения. Для протонов соотношение выхода ДР ДНК и однонитевых разрывов составляет от 1:10 и более. Ионизирующие излучения с разной величиной ЛПЭ вызывает не только различное количество ДР ДНК, но и изменяет качество таких повреждений, характеризующее по особенностям возникающих концевых групп ДР ДНК (а, значит, и способности репарационных систем к восстановлению), различно. Клетке, облученной радиацией с высоким ЛПЭ, необходимо производить длительную обработку мест разрывов с участием многих репарационных ферментов.

С ростом ЛПЭ частиц количество индуцируемых ДР ДНК возрастает и достигает максимума при ЛПЭ, равных ~ 200 кЭВ/мкм. При этом, в области ЛПЭ частиц, равных ~ 150÷200 кЭВ/мкм, образуются «кластерные» ДР ДНК, включающие в себя множественные разрывы ковалентных связей во фрагменте ДНК при прохождении тяжёлой заряженной частицы. Репарация таких ДР крайне затруднительна. Именно этими обстоятельствами обусловлена высокая биологическая эффективность тяжёлых заряженных частиц с указанными величинами ЛПЭ.

При лучевой терапии, сопровождающейся разрывами ДНК, происходит прямое и/или косвенное воздействие элементарных частиц или ионов на ДНК раковых клеток (рис. 4, п.1).

Механизм репарации живых клеток включает в себя несколько этапов: 1) идентификация повреждения и определение его типа; 2) активация ферментов, которые или напрямую преобразуют повреждение до исходного состояния, или (если прямое восстановление невозможно) вырезают поврежденный участок, формируя брешь. В последнем случае прибавляются еще 2 этапа: 3) синтез нового участка молекулы ДНК (взамен поврежденного) и 4) его встраивание в брешь.

Репарация однонитевых разрывов ДНК вызывается в ответ на действие ионизирующей радиации. Она обеспечивается последовательным действием ферментов. Восстановление такого разрыва идёт с использованием в качестве матрицы неповрежденной комплементарной цепочки ДНК. Двунитевые разрывы молекулы ДНК являются самым опасным для

клетки типом повреждений ДНК. Они, как правило, приводят к развитию генетической нестабильности, появлению мутаций и хромосомных aberrаций и последующей гибели клеток.

Успехи радиационной терапии, использующей излучения с малыми ЛПЭ, в онкологии связаны со способностью нормальных тканей к восстановлению ДНК после облучения, при одновременной плохой восстанавливаемости раковых клеток. Это – «терапевтические» излучения. Излучения с высоким ЛПЭ (например, высокоэнергетичные ионы углерода) необратимо разрушают двойные спирали ДНК как в раковых, так и в здоровых клетках – «хирургические» излучения. Поэтому медицинское применение радиации с высоким ЛПЭ возможно только при точном наведении излучения на цель.

6.3 Организменный уровень воздействия

Изменения, возникающие в клетках, обуславливают развитие нарушений функции и морфологии различных органов и систем, поражение всего организма. В формировании биологической реакции организма на облучение важную роль играет нервная, эндокринная и гуморальная системы. Действие ионизирующего излучения на облучаемые органы и ткани является повреждающим. Характер возникающих при этом в организме морфологических и функциональных изменений зависит от дозы излучения, объёма облучаемых тканей и распределения дозы во времени.

Уровень воздействия радиации на организм является результатом биологического воздействия ионизирующего излучения на клетки и органы живого организма. Под действием излучений может происходить образование раневой поверхности или разрыв хромосом. В большинстве случаев при этом клетки погибают, но иногда клетки с поврежденными хромосомами делятся и дают начало новой ткани, не свойственной облученному органу. В результате гибели клеток при прямом действии ткань не справляется со своими функциональными нагрузками, и возникают нарушения. Все ткани обладают способностью к восстановлению клеток на пораженном участке.

После разрушения клеток в ткани начинают ускоренно делиться здоровые клетки, восполняя утерянные. Однако регенерирующим способностям тканей есть предел. Пока доза облучения разрушает клетки в рамках регенеративных способностей ткани, ещё не заметно действие радиации, но как только доза вызывает разрушение клеток в количестве, превышающем регенеративные способности ткани, она не справляется со своими функциями так, что начинают проявляться функциональные расстройства. Это – порог дозы, после которого появляются детерминированные эффекты. Тяжесть этих эффектов прямо зависит от дозы облучения. Эти эффекты проявляются у всех облучённых клеток после превышения порога дозы, и для каждого эффекта существует своя пороговая доза.

При низких дозах эти эффекты непродолжительны, а при больших дозах они носят устойчивый характер. При облучении в дозе более 1 Зв развивается лучевая болезнь легкой степени, при дозе 2 Зв – средней тяжести, при дозе свыше 3 Зв – тяжелая форма, при дозе более 4 Зв – крайне тяжелая форма, а доза разового облучения на всё тело 7 Зв считается

абсолютно смертельной. К детерминированным эффектам можно отнести еще и лучевые ожоги.

Табл. 2. Классификация последствий облучения.

Соматические детерминированные (нестохастические)	Соматические стохастические (вероятностные)	Генетические
Острая лучевая болезнь	Сокращение продолжительности жизни	Доминантные генные мутации
Хроническая лучевая болезнь	Лейкозы	Рецессивные генные мутации
Локальные лучевые повреждения	Опухоли разных органов	Хромосомные aberrации

Тяжесть заболевания зависит от облученного органа. Наиболее тяжело проявляются последствия облучения всего тела по сравнению с облучением отдельных частей тела или органов. Поэтому различают облучение местное и общее. Указанные эффекты проявляются после определенного порога дозы. Исходя из наличия предела регенеративных способностей тканей, существует зависимость биологического эффекта действия радиации от времени, за которое получена одна и та же доза облучения. Чем меньше время, за которое получена доза, тем больше отрицательный эффект и тяжелее лучевое поражение. Например, доза в 2,50 Зв за сутки приведёт к развитию острой лучевой болезни средней тяжести, а равномерно растянутая на 50 лет не вызовет никаких изменений.

Суммарное воздействие соматических нарушений в деятельности органов и тканей вызывает возникновение очагов повышенной возбудимости в коре головного мозга, приводящее к нарушению связей между нервной системой, железами внутренней секреции и другими системами организма. Пороговые (детерминированные) эффекты возникают, когда число клеток, погибших в результате облучения, потерявших способность воспроизводства или нормального функционирования, достигает критического значения, при котором нарушаются функции пораженных органов (табл. 3).

Табл. 3. Воздействие различных доз облучения на человеческий организм.

Доза, Гр	Причина и результат воздействия
$(0.7 - 2) \cdot 10^{-3}$	Доза от естественных источников в год
0.05	Предельно допустимая доза профессионального облучения в год
0.1	Уровень удвоения вероятности генных мутаций
0.25	Однократная доза оправданного риска в чрезвычайных обстоятельствах
1.0	Доза возникновения острой лучевой болезни
3- 5	Без лечения 50% облученных умирает в течение 1–2 месяцев вследствие нарушения деятельности клеток костного мозга
10 – 50	Смерть наступает через 1-2 недели вследствие поражений желудочно-кишечного тракта
100	Смерть наступает через несколько часов или дней вследствие повреждения центральной нервной системы

Эти эффекты проявляются лишь при интенсивном однократном или многократном облучении, превышающем определенный порог. При

этом возникают незлокачественные локальные повреждения кожи — лучевой ожог, катаракта глаз, повреждение половых клеток и др. Время появления максимального эффекта так же зависит от дозы: чем выше доза, тем быстрее наступают последствия. Нестохастические эффекты проявляются лишь при высоком облучении всего тела и отдельных органов, причём порог возникновения эффекта зависит и от того, какой орган подвергся облучению. Реакция организма на интенсивное облучение приведена в табл. 4.

Хроническое облучение слабее действует на живой организм по сравнению с однократным облучением в той же дозе, что связано с постоянно идущими процессами восстановления радиационных повреждений. Считается, что 90% радиационных повреждений восстанавливается.

Табл. 4. Значение дозы на органы и ткани, при которых возникают значимые нестохастические эффекты.

Орган, ткань	Нестохастический эффект	Доза, Зв
Все тело	Лучевая реакция	0,5
Все тело	Лучевая болезнь легкой степени	1,0—1,5
Все тело	Лучевая болезнь средней степени	2,0
Все тело	Лучевая болезнь тяжелой и крайне тяжелой формы	3,0—4,0
Все тело	50% летальность в течение 60 дней	4,0—5,0
Кожа	Переходящая эритема, временная эпиляция	3,0
Легкие	Пневмония	5,0
Легкие	Смерть	10,0
Половые железы	Кратковременная стерилизация	0,2—1,0
Уровень естественного фона, Зв/год		0,0007—0,0045
Предельная доза профессионального облучения в год (до 1996)		0,05
То же, после 1996.		0,02

Стохастические (вероятностные) эффекты, такие как злокачественные новообразования, генетические нарушения, могут возникать при любых дозах облучения. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Для количественной оценки частоты возможных стохастических эффектов принята гипотеза о линейной беспороговой зависимости вероятности отдаленных последствий от дозы облучения с коэффициентом риска около $7 \cdot 10^{-2}$ /Зв.

Основными стохастическими эффектами являются канцерогенные и генетические. Поскольку эти эффекты имеют вероятностный характер и длительный скрытый период, измеряемый годами и десятками лет после облучения, они трудно обнаруживаемы. К канцерогенным эффектам относятся поражения крови, кроветворных органов, новообразования и опухоли. Генетические эффекты — врожденные физические и психические уродства — возникают в результате мутаций и других нарушений в половых клеточных структурах, отвечающих за наследственность. Выход обоих эффектов мало зависит от мощности дозы, а определяется суммарной накопленной дозой. Предсказание появления конкретного эффекта у отдельного человека практически невозможно. Выход их определяется коллективной дозой (табл. 4).

В практике радиационной медицины лучевые повреждения возникают при облучении массивными дозами излучений, чаще всего как осложнения лучевой терапии злокачественных опухолей при нарушении методики и техники облучения. Типичным лучевым повреждением является лучевая язва, которая может развиться спустя 1÷3 недели после облучения, 1÷6 месяцев после облучения и через много месяцев или лет.

Лучевая болезнь — заболевание, возникающее в результате воздействия различных видов ионизирующих излучений и характеризующаяся симптомами, зависящими от вида поражающего излучения, его дозы, локализации источника радиоактивных веществ, распределения дозы во времени и теле человека.

У человека лучевая болезнь может быть обусловлена внешним облучением и внутренним — при попадании радиоактивных веществ в организм с вдыхаемым воздухом, через желудочно-кишечный тракт или через кожу и слизистые оболочки, а также в результате инъекции.

При однократном облучении дозы радиационного воздействия, опасные развитием лучевой болезни, равны для общего облучения 1 Зв (1 Гр или 100 рад), а для местного 10 Зв. При продолжительном общем облучении острая лучевая болезнь, ОЛБ, развивается при дозах 1÷1,5 Зв. В развитии ОЛБ ведущая роль принадлежит прямому радиационному поражению клеток критических систем организма. Какая система окажется критической, зависит как от уровня её радиочувствительности, так и от скорости развития смертельных исходов при несовместимом с жизнью повреждении данной системы.

К другим последствиями летального повреждения большого числа клеток относится хроническая лучевая болезнь, дерматит, пневмония и т.п. Отрицательные последствия облучения в невысоких дозах связаны с нелетальными повреждениями клеток, с возникновением передающихся по наследству повреждений генетического аппарата, следствием которых может оказаться возникновение злокачественных новообразований.

Тяжесть течения острой лучевой болезни зависит от дозы облучения: церебральная форма (свыше 80 Гр смерть на 1÷3 сут после облучения); токсемическая форма (20÷80 Гр, смерть на 4÷7 сут после облучения); кишечная форма (10÷20 Гр, смерть на 16÷18 сут); костномозговая форма — 1÷10 Гр, летальность 50%.

Особенностью воздействия ионизирующего излучения является его онкогенная направленность.

Рак — злокачественная опухоль, патологическое разрастание ткани.

Злокачественная опухоль — опухоль, свойства которой чаще всего (в отличие от свойств доброкачественной опухоли) делают её крайне опасной для жизни организма. Злокачественная опухоль состоит из злокачественных клеток.

Рак — наиболее серьезное из всех последствий облучения человека при малых дозах. Рак развивается у незначительного числа людей, подвергшихся облучению, но каждый облучённый имеет дополнительный шанс заболеть раком.

Комитет по изучению радиационных эффектов при ООН (НКДАР) опирается на два основных допущения: 1) Не существует никакой пороговой дозы, за которой отсутствует риск заболевания раком. Любая сколь угодно малая доза увеличивает вероятность заболевания раком для человека, получившего эту дозу, и всякая дополнительная доза облучения ещё

более увеличивает эту вероятность. 2) Вероятность заболевания возрастает прямо пропорционально дозе облучения: при удвоении дозы риск удваивается, при получении трёхкратной дозы утраивается и т.д.

При получении однократной дозы в 0,01 Гр после двухлетнего скрытого периода развиваются лейкозы, достигая максимальной частоты через шесть-семь лет; затем частота плавно уменьшается и через 25 лет заболевания прекращаются. Солидные опухоли начинают развиваться через 10 лет после облучения.

6.4 Управление радиобиологическим эффектом

Существуют факторы, способные изменять (ослаблять или усиливать) радиочувствительность клеток, тканей и организма. Они называются радиомодифицирующими агентами.

Радиомодификация — искусственное ослабление или усиление реакций биологических объектов на действие ионизирующих излучений; способ управления радиочувствительностью с помощью изменения условий, в которых происходит облучение того или иного организма.

Радиобиологическим эффектом можно управлять двумя способами: введением в организм чуждых ему веществ (например, радиопротекторов) и направленным стимулированием защитных функций организма (введение веществ, свойственных данному организму, гипоксия и др.).

Радиозащитные средства — средства защиты от поражающего действия ионизирующего излучения. Они могут быть химическими, биологическими или физическими.

В настоящее время неизвестны вещества, способные полностью защитить человека от действия излучения, но есть частично защищающие организм от излучения. К ним относятся азид и цианид натрия, вещества, содержащие сульфогидридные группы и др.

Радиопротекторы — вещества, введение которых перед облучением в среду с биологическими объектами или в организм животных и человека снижает поражающее действие ионизирующего излучения.

Радиопротекторы — достаточно вредные для организма вещества, поэтому им ищут замену, в частности, на вещества, свойственные организму. В ходе поиска менее токсичных препаратов, пригодных для систематического приёма, были получены препараты, дающие небольшой, но зато не сопряжённый с неблагоприятным побочным действием радиозащитный эффект. Такие противолучевые средства выделены в самостоятельную группу *средств повышения радиорезистентности организма*.

К радиозащитным соединениям относятся «витамины противодействия», например, витамины группы *B* и *C*. Сама аскорбиновая кислота не обладает защитным действием, но она усиливает действие витаминов *B* и *P*. Совместное действие витаминов *P* и *C* восстанавливает нормальную эластичность и проницаемость стенок кровеносных сосудов. Витамины *B1*, *B3*, *B6*, *B12* улучшают регенерацию кроветворения, ускорение восстановления эритроцитов и лейкоцитов. Если излучение снижает свертываемость крови, то витамины *P* и *K1* нормализуют протромбиновый индекс. Повышает устойчивость организма к развитию лучевой болезни *p*-аминобензойная кислота; улучшает показатели крови, способствует восстановлению веса.

Фенольные соединения растений — перспективные источники активных противолучевых средств. Они повышают прочность кровеносных сосудов, регулируют работу желез внутренней секреции. Например, хорошо лечит местные лучевые повреждения кожи прополис. Из фенольных веществ наиболее важны флавоноиды, способствующие удалению радиоактивных элементов из организма. Их источниками являются мандарины, черноплодная рябина, облепиха, боярышник, пустырник, бессмертник, солодка. Этиловый спирт обладает выраженным профилактическим радиозащитным действием на человека.

Угнетенное кроветворение — одно из наиболее серьезных последствий радиационного облучения человека. Поэтому в терапии лучевых поражений важную роль играют процедуры и лекарственные средства, способные восстановить кроветворные функции организма. Для этого применяют пересадку костного мозга, переливание крови, а также препараты, приготовленные на основе экстрактов разных органов и тканей животных. Например, терапевтическим действием обладают экстракты печени, селезенки и клеток крови черепахи.

Существуют вещества, внутриклеточное содержание которых усиливает радиобиологический эффект. Это кислород, гидропероксиды липидов, группа хинонов, и т.п. Другие **эндогенные** вещества — тиолы, амины, липофильные антиоксиданты — напротив, проявляют радиозащитные свойства.

При облучении биологической ткани в присутствии кислорода в ней возникает большое количество химически активных радикалов и перекисей, усиливающих процессы окисления в облучаемых тканях. Продолжительность жизни первичных радикалов не превышает долей секунды, а вновь образованные окислители существуют длительное время. При этом могут возникать цепные реакции, а возникающие цепи тем длиннее, чем выше содержание кислорода. Кислород может вступать в реакцию с некоторыми ионизированными молекулами и способствовать их изменению, которое могло бы не проявиться в отсутствие кислорода. Увеличивая интенсивность первичных реакций, развивающихся под влиянием облучения, кислород повышает радиочувствительность клетки, причём повышение это наступает мгновенно вслед за увеличением содержания кислорода. Кислородный эффект наиболее выражен для излучений фотонной природы, он выше при фракционированном, чем при однократном облучении. Отсюда следует, что для повышения эффективности разрушения радиацией раковых клеток, злокачественные опухоли следует насыщать кислородом.

Противоположное действие — снижение радиочувствительности тканей — оказывают протекторы — вещества, связывающие кислород и радикальные группы и, таким образом, подавляющие развитие реакции непрямого действия. Поэтому здоровые ткани при облучении должны находиться в условиях гипоксии (недостаток кислорода).

Введение кислорода в ткани после облучения способствует более быстрому восстановлению их после лучевого воздействия.

7. РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА

Лучевая диагностика – наука о применении различных видов излучений для изучения нормальных и патологически изменённых органов и систем человека в целях профилактики и распознавания болезней. В этой сфере используются все известные виды излучений, однако, в данной книге рассматривается применение для целей медицинской диагностики только ионизирующего излучения, причём исключительно рентгеновского (поскольку диагностика на гамма-, протонном и нейтронном излучении в настоящее время ещё не вышла из экспериментальной стадии).

Первой задачей рентгеновской диагностики является создание двумерного изображения радиационного поля, прошедшего через тело пациента, а в некоторых случаях – серии картин изменений этого поля во времени. Второй задачей является воссоздание на основе этих картин пространственного распределения и состояния внутренних органов человека, с последующим изучением их эволюции в пространстве и времени. Третья задача – постановка диагноза заболевания.

К любому излучению, применяемому в медицинской диагностике, предъявляются два требования: 1) оно должно свободно проникать в тело человека; 2) оно должно взаимодействовать с внутренними органами человека таким образом, чтобы можно было получить их изображения.

Характеристики рентгеновского излучения и конструкция рентгеновской трубки должны удовлетворять вышеуказанным требованиям.

В данной главе основное внимание будет уделено проекционной (просвечивающей, трансмиссионной) рентгенодиагностике в двух её вариантах: рентгеноскопии и рентгенографии.

7.1 Методы рентгеновской диагностики

Начнём с некоторых определений.

Рентгеновские лучи – вид электромагнитного излучения с длинами волн 10^{-3} – 100 нм. Энергетический диапазон от 100 эВ до 0,1 МэВ.

Характеристический спектр – линейчатый рентгеновский спектр, возникающий при переходах электронов верхних оболочек атома на более близко расположенные к ядру K-, L-, M-, N – оболочки. Частоты линий характеристического спектра химических элементов подчиняется закону Мозли.

Закон Мозли – линейная зависимость квадратного корня из частоты характеристического рентгеновского излучения от атомного номера химического элемента.

Тормозное рентгеновское излучение с непрерывным энергетическим спектром – коротковолновое электромагнитное (фотонное) излучение. Диапазон частот, $3 \cdot 10^{16}$ – $3 \cdot 10^{19}$ Гц, диапазон длин волн 10^{-8} – 10^{-12} м. Образуется при уменьшении кинетической энергии быстрых заряженных частиц, например, при торможении в кулоновском поле ускоренных электронов. Существенно для лёгких частиц (электронов и позитронов). Спектр тормозного излучения непрерывен, максимальная энергия равна начальной энергии частицы. При больших энергиях тормозящихся заряженных частиц, тормозное рентгеновское излучение переходит в энергетический диапазон γ -излучения.

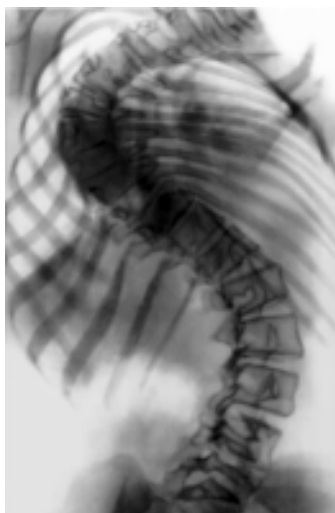
Рентгенодиагностика – распознавание болезней при помощи рентгеновских лучей. Она основана на свойстве рентгеновских лучей проникать сквозь тела, непрозрачные для видимого света. Она осуществляется двумя основными способами – рентгеноскопией и рентгенографией, разновидностью которой является флюорография.

Один из основных методов рентгенодиагностики – рентгеноскопия – заключается в получении на экране изображения исследуемого объекта. Способ основан на проникающей способности рентгеновских лучей и их свойстве вызывать свечение (флуоресценцию) химического вещества (например, $\text{BaPt}(\text{CN})_6$, нанесённого тонким слоем на просвечивающий (флуоресцирующий) экран. При рентгеноскопии пациента помещают между источником рентгеновских лучей (рентгеновской трубкой) и просвечивающим экраном, на котором в затемнённом кабинете появляется теневое изображение исследуемых органов. Рентгеноскопия применяется при исследовании внутренних органов, т.к. обеспечивает возможность непосредственного зрительного определения физиологических явлений (пульсация сердца и крупных сосудов; дыхательные смещения ребер и диафрагмы; сокращения стенок пищевода, желудка и кишечника). Она необходима для точного отнесения болевых точек к тому или иному органу и для распознавания опухолевых образований. Достоинство методики заключается в том, что на экране получает своё отображение не только анатомическая структура исследуемых органов, но и их двигательная функция (сократительная, моторно-эвакуаторная и др.). Поворачивая больного в разных направлениях, рентгенолог может придавать ему любое положение и осматривать тот или иной орган либо анатомическую область со всех сторон.

В современных рентгеновских аппаратах с помощью электронно-оптических преобразователей (ЭОП) или усилителей (ЭОУ) осуществляется преобразование оптического изображения, возникающего на входном люминесцентном экране при воздействии на него рентгеновских лучей, в электронное. При этом яркость свечения выходного экрана в 3000 раз превосходит яркость свечения входного экрана. Изображение можно рассматривать с помощью различных оптических систем. Однако наиболее удоб-

ной является передача изображения с выходного экрана ЭОУ на передающую телевизионную трубку и далее в приёмное телевизионное устройство.

Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника (прямая проекция) при правостороннем грудном сколиозе.



Другой метод рентгенодиагностики – рентгенография – заключается в получении фиксированного теневого изображения (снимка) объекта (какого-нибудь органа или части тела) на фотоматериале при прохождении через них рентгеновских лучей. Пациент располагается так, чтобы снимаемый объект находился между рентгеновской трубкой и алюминиевой кассетой, в которую помещается рентгеновская плёнка.

В результате рентгеновского исследования получают рентгенограмму – зафиксированное на фотопленке изображение объекта, возникающее при взаимодействии рентгеновских лучей (их поглощения, отражения, дифракции) с веществом.

Рентгенограмма (рентгеновский снимок) — полученное при помощи рентгеновых лучей негативное изображение исследуемого объекта на специальной фотопленке или бумаге.

Проходя через человеческое тело, рентгеновские лучи не в одинаковой степени поглощаются и ослабляются тканями различной плотности и дают тени неодинаковой интенсивности. На рентгеновской пленке или экране возникает негативное изображение, т.е. от более плотных тканей, задерживающих большее количество лучей, получаются более светлые участки — «затемнения», и, наоборот, от тканей, в большей или меньшей степени пропускающих лучи, получается тёмное изображение — «просветление». На рентгенограмме видно то, что контрастно, т.е. выделяется затемнением на светлом фоне или же просветлением на тёмном фоне. Поэтому на рентгенограмме, например, грудной клетки получаются тени трёх степеней густоты: наиболее плотные ткани костных образований (рёбер, ключиц, позвонков), менее интенсивные и сливающиеся друг с другом тени мягких тканей (кожи, жировой клетчатки, мышц, сосудов, нервов и т.д.) и наиболее прозрачные тени лёгочной ткани, содержащей воздух.



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки, демонстрирующая сердце (С), легкие (Л) и злокачественную опухоль (О).

Рентгеновский снимок фиксирует состояние органа или ткани лишь в момент съёмки, однако он является объективным документом, который может рассматриваться многими лицами неограниченно долгое время. Сопоставления с последующими снимками, сделанными при повторных исследованиях больного, позволяют представить динамику развития патологического процесса.



Рис. 3. Применение контрастного вещества для визуализации толстой кишки на всём протяжении. Злокачественная опухоль восходящего отдела толстой кишки отмечена стрелками.

Для рентгенодиагностики некоторых органов и систем (костей, сердца, лёгких) имеются естественные условия контрастности, другие системы и органы человеческого тела могут стать объектом рентгенодиагностики лишь при условии их дополнительного контрастирования,

путём введения в эти органы специальных контрастных сред или веществ.

Рентгеноконтрастные средства — различные химические вещества, которые при введении в организм улучшают изображение исследуемого объекта (увеличивая или уменьшая поглощение рентгеновских лучей и создавая контрастность рентгеновского изображения).

Контрастирование органов проводят с помощью специальных, предназначенных только для этой цели, фармакологических препаратов, а также газов. Контрастирование вызвано необходимостью повысить или

понижить проницаемость органа излучением по сравнению с окружающими тканями для их лучшей визуализации. Наряду с «тяжёлыми» (суспензия сульфата бария, коллоидные соединения тория, препараты йода) применяются «лёгкие» вещества (воздух, кислород и др. газы). На физиологической способности некоторых органов избирательно выделять те или иные химические соединения, основана рентгенодиагностика мочевой, жёлчной и др. систем.

7.2 Проекционная рентгенография

Традиционным способом рентгенодиагностики является трансмиссионный вариант, при котором тело человека просвечивается рентгеновскими лучами (человек находится между источником излучения и детектором). Особенности поглощения излучения биологической тканью, геометрические параметры и размеры человека и его внутренних органов ограничивают набор энергий фотонного излучения, пригодных для целей медицинской диагностики.

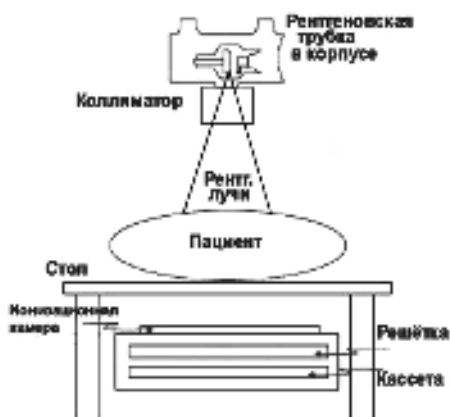


Рис. 4. Схема проекционной рентгенографии с фотоплёночным детектором.

Поглощение рентгеновского излучения биологической тканью сильно зависит от его энергии (длины волны). Для медицинской диагностики обычно используется рентгеновское излучение в интервале длин волн $10^{-3} \div 10^{-2}$ нм.

В рентгеновской диагностике через тело человека проходит и используется при построении изображения только часть энергии. Основное количество излучения поглощается

биологической тканью, превращаясь в другие виды энергии, например, в тепловую и/или химическую, вызывая нежелательные биологические эффекты. Это важное обстоятельство учитывается при подборе режима рентгеновской диагностики.

Поскольку в рентгеновской диагностике происходит трансформация одной формы энергии в другую, то для описания разных форм энергии используют разные единицы. Если источником излучения является рентгеновская трубка, то электрическая энергия измеряется в джоулях, тепловая энергия, в которую она в основном превращается, тоже в джоулях, возникающее рентгеновское излучение – в килоэлектронвольтах, кэВ, энергия излучения, поглощенная в биологической ткани – в греях, энергия световых квантов, возникающих в системе детектирования, – в электронвольтах.

7.3 Аппаратура для рентгеновской диагностики

Установка проекционной рентгенографии состоит из рентгеновской трубки, аппаратуры для фильтрации пучка рентгеновского излучения, компенсационных фильтров, сеток, системы детекторов ионизирующего излучения и устройства получения изображения, в качестве которого выступает или фотоплёнка, или дисплей компьютера.

Источниками рентгеновского излучения могут являться рентгеновская трубка, некоторые радиоактивные изотопы, ускорители (бетатрон, линейный ускоритель, циклотрон) и накопители электронов (синхротрон), лазеры и др., но в медицине наибольшее распространение получили рентгеновские трубки.

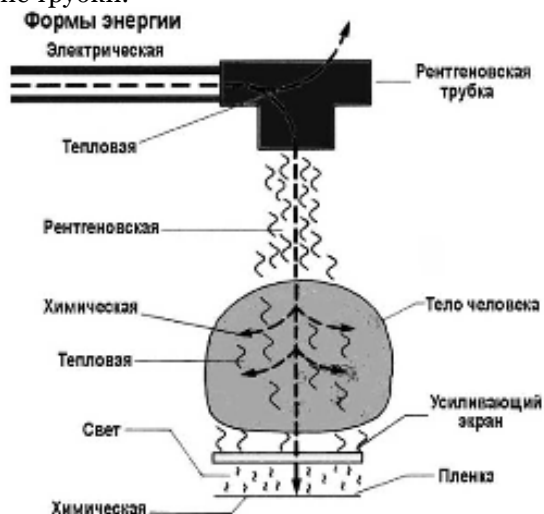


Рис. 5. Формы энергии, вовлеченные в создание рентгеновского изображения.

Рентгеновская трубка – электровакуумный прибор для получения рентгеновских лучей. Простейшая рентгеновская трубка состоит из стеклянного баллона с впаянными электродами – катодом и анодом (антикатодом). Электроны, испускаемые катодом, ускоряются сильным электрическим полем в пространстве между электродами и бомбардируют анод. При ударе электронов об анод их кинетическая энергия частично преобразуется в энергию рентгеновского излучения. Важным компонентом рентгеновской трубки является электронная пушка и устройство для создания направленного потока электронов.

Подвергаемый электронной бомбардировке анод изготавливают из тугоплавкого материала, поскольку большая часть кинетической энергии бомбардирующих электронов превращается в тепло, способное расплавить анод. Кроме того, желательно, чтобы анод был из материала с большим атомным номером, т.к. выход рентгеновского излучения растёт с увеличением Z . В качестве материала анода чаще всего выбирается вольфрам, атомный номер которого равен 74 ($T_{пл}=2250^{\circ}$ длина волны 0,424 нм). Рабочий участок анода – металлическая зеркальная поверхность – расположен под некоторым углом к электронному пучку. Основные характеристики рентгеновской трубки: ускоряющее напряжение (1÷500 кВ), электронный ток (0,01 мА÷1 А), удельная мощность, рассеиваемая анодом (10 - 10⁴ Вт/мм²), общая потребляемая мощность (0,002 Вт÷60 кВт).

Замечание. При описании работы рентгеновской трубки приняты следующие обозначения: напряжение на аноде (т.е. максимальная энергия тормозного излучения), кВ_р; ток электронов, mA (1 mA=6,25·10¹⁵ электрон/с); заряд, переносимый электронами, т.е. экспозиция: mA_с (1 mA_с=6,25·10¹⁵ электронов).



Рис. 6. Проекционная рентгенография.

Электроны поставляются нитью накаливания. Катод рентгеновского излучателя представляет собой вольфрамовую спираль, накаливающуюся током низкого напряжения ($6\div 14$ В, $2,5\div 8$ А). По числу нитей катода все рентгеновские трубки делятся на однофокусные и двухфокусные. В двухфокусных трубках имеются две вольфрамовые спирали, располагаемые последовательно друг за другом или параллельно. Вольфрамовые нити погружаются в металлические колпачки, представляющие собой фокусирующие устройства. При нагреве нити происходит термоэмиссия электронов, электроны ускоряются приложенным напряжением и (после формирования пучка электронов специальной системой фокусирования) устремляются к аноду. Мощность нагрева нити определяет величину тока трубки и, следовательно, величину потока рентгеновского излучения. Анод изготовляют в виде диска (поверхность анода, обращенная к катоду, скошена под углом в $15\div 20^\circ$). Стержень диска соединяется с ротором, укрепленным в баллоне трубки на подшипниках с графитовой смазкой. В защитном кожухе вне стеклянного баллона располагается статор асинхронного двигателя. Анод вращается с большой скоростью (3600 оборот/мин), что позволяет эффективно его охлаждать. Анод находится в медном блоке, охлаждаемом маслом или водой.

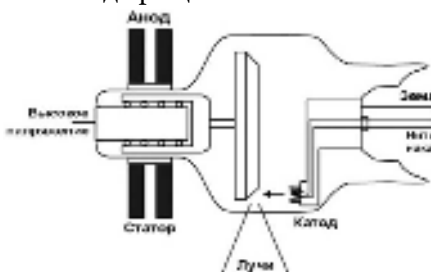
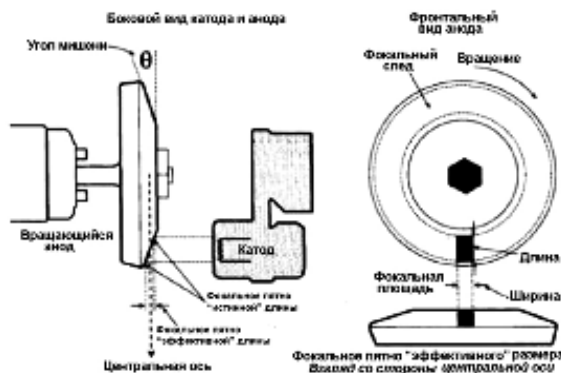


Рис. 7. Основные компоненты современной рентгеновской трубки.

Высокоэнергетические электроны бомбардируют анод, в результате чего образуется рентгеновское излучение (в рентгеновское излучение обычно конвертируется не более 1% всей энергии), выходящее из трубки под прямым углом к аноду. Место генерирования рентгеновского излучения на зеркале анода называют фокусом рентгеновской трубки.

Пучок электронов, сфокусированный электростатическими линзами, высвечивает на скосе анода «пятно» определенных размеров. Как будет показано при обсуждении качества рентгеновского изображения, контраст зависит от радиуса этого оптического фокуса. Чем меньше радиус, тем бо-

лее точчным становится источник излучения и тем выше контраст и разрешение получаемого изображения. Поэтому конструкторы трубок стремятся получить минимальный (до 0,1 мм) размер эффективного фокуса. Однако уменьшать его меньше некоторого значения нельзя, так как сильно сфокусированный пучок электронов способен насквозь прожечь анод. Заметим, что размеры источника рентгеновского излучения (оптический или



эффективный фокус) всё же несколько превышают размеры пятна «высвечиваемого» электронами на аноде (истинный фокус).

Рис. 8. Формирование пучков излучения в рентгеновской трубке. Угол скоса наконечника анода, θ , определяет выход рентгеновского пучка к мишени. Размеры фокального пятна определяются размерами пучка электронов, сфокусированного на аноде. Обычно это пятно имеет

почти прямоугольную форму (длина стороны варьируется от 0,1 до 2 см). Чем меньше размеры пятна, тем меньше шумленность изображения и лучше проработка его деталей, а чем больше пятно, тем сильнее рассеивается тепло и тем проще охладить анод. При размере пятна 1,2÷1,5 см трубка работает на мощности 80÷125 киловатт, а при размере 0,1÷0,3 см – только 1÷10 кВт.

Размеры фокального пятна подбирают в зависимости от конкретной цели рентгенодиагностики. Например, в маммографии используют трубки с малым размером пятна, поскольку здесь необходимы изображения с чётким разрешением мелких



деталей, а радиационная доза должна быть по возможности низкой. Создание трубок с вращающимся анодом позволило резко увеличить их мощность — до 100 кВт за 0,1 с.

Рис. 9. Рентгеновская трубка с вращающимся анодом.

Обычно анод изготавливается из вольфрама, но для маммографии используются аноды из молибдена и

рения (диагностика мягкой и плотной молочной железы, соответственно) — иногда в виде двойного анода, так что оператор имеет возможность фокусировать электронный пучок то на один металл, то на другой.

Выходящий из пятна пучок рентгеновского излучения выводится из трубки (корпус трубки обычно стеклянный) через тонкое окно (часто материалом окна является бериллий). Затем он формируется коллиматорами и фильтруется.

В рентгеновской трубке можно варьировать три параметра: 1) напряжение (электрический потенциал) трубки, кВ; 2) электрический ток, протекающий по трубке, мА; 3) длительность экспозиции (продолжительность диагностики). Источник высоковольтного напряжения задаёт форму

волны и тем самым влияет на изменение во времени энергетического спектра и потока фотонов Система контроля экспозиции либо формирует импульсы постоянной длительности, либо изменяет интенсивность по заданному закону. Датчиком в системе контроля выходного излучения является тонкая (5 мм толщины) ионизационная камера.

Граничная энергия тормозного излучения (граничная частота электромагнитных колебаний) определяется напряжением на аноде, kV_p . Напряжение подбирают таким образом, чтобы длина волны излучения давала наибольшую информацию об особенностях строения тела человека.

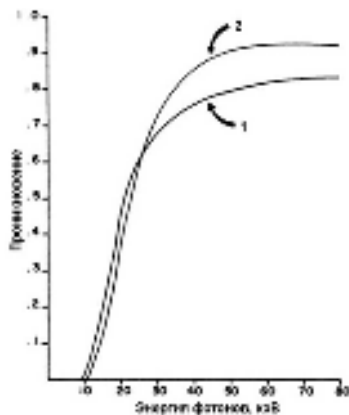


Рис. 10. Энергетическая зависимость проникаемости через пластину толщиной 1 см: 1 – мягкая биологическая ткань, 2 – алюминий.

Отметим, что при увеличении напряжения на трубке в 2 раза, интенсивность излучения возрастает в 4 раза. При этом изменяется не только количество, но и качество рентгеновских лучей – его энергетический спектр.

Рентгеновский пучок имеет сплошной энергетический спектр с широким разбросом энергий, а, как известно, фотоны с разной энергией по-разному проходят через вещество. Рис. 10 демонстрирует, что фотоны с энергией менее 10 кэВ не способны проникнуть через слой мышц толщиной в 1 см (практически все они поглощаются биологической тканью). В интервале энергий 10÷25 кэВ проникающая способность быстро увеличивается с ростом энергии. При энергии фотонов выше 40 кэВ проникаемость продолжает увеличиваться, но уже более медленными темпами.

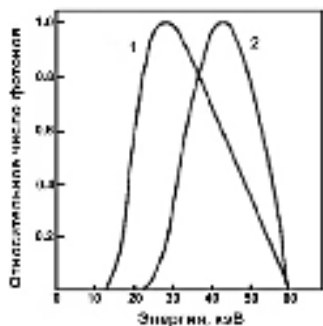


Рис. 11. Ужесточение спектра рентгеновского излучения (напряжение на трубке 60 кВ) после прохождения слоя биологической ткани толщиной 9,5 см + 0,5 см кости.

Поскольку тело пациента является селективным фильтром низкоэнергетических фотонов, то после прохождения тела человека спектр рентгеновского излучения становится более жёстким. Этот эффект следует учитывать при конструировании аппаратуры для рентгеновской диагностики и при расчёте поглощённой дозы.

Значительная доля (3,5%) фотонов с энергией 50 кэВ проникает через слой в 15см мягкой биологической ткани, тогда как фотоны с энергией 20 кэВ или менее не способны этого сделать. Это означает, что низкоэнергетические фотоны рентгеновского спектра не несут никакой полезной для диагностики информации, а только создают дополнительную радиационную нагрузку на пациента, поэтому их следует удалить из спектра.

Непрерывный спектр тормозного излучения при использовании в трубке пучка моноэнергетических электронов имеет треугольную форму, однако спектр, выходящий из трубки, имеет форму широкого пика. Это

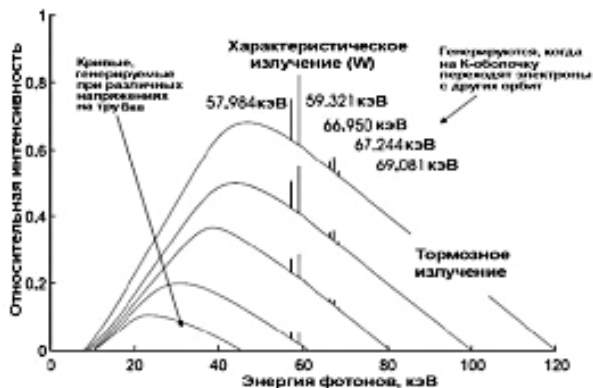
происходит как из-за отфильтровывания мягкой компоненты, так и из-за распределения по энергиям падающих на анод электронов. Мягкую компоненту удаляют из спектра рентгеновского излучения с помощью специальных фильтров. С этой целью между источником излучения и пациентом помещают металлическую пластину, которая поглощает низкоэнергетическое излучение, пропуская фотоны высоких энергий. Обычно используется слой алюминия толщиной в несколько миллиметров. Заметим, что роль фильтра выполняет также окно трубки, зеркало коллиматора, стол для флюорографии и др. детали аппаратуры.



Рис. 12. Типичный энергетический спектр фотонов рентгеновской трубки при напряжении 80 кВ.

Так как фильтрация селективно поглощает фотоны низкой энергии, то эффективная энергия рентгеновского пучка увеличивается, а вклад низкоэнергетических фотонов в спектр существенно уменьшается.

Проникающая способность пучка определяется напряжением на трубке, кВ_p (чем выше напряжение, тем выше проникновение излучения), материалом мишени (задаёт положение и интенсивность характеристических линий в спектре) и фильтрацией пучка. Число фотонов, падающих на пациента пропорционально току трубки и времени экспозиции (часто ток



трубки (*mA*) умножают на время (*t*, сек), полученное произведение (рентгеновскую экспозицию) выражают в единицах *mAc*).

Рис. 13. Влияние напряжения на трубке на форму рентгеновского спектра.

Выходящий пучок излучения с помощью диафрагм формируют, чтобы облучаемая зона

имела форму круга, квадрата, узкой щели и т.п. — в соответствии с требованием конкретного вида диагностики. Обычно имеется возможность изменения угла выхода излучения (направление радиации на требуемый орган) и диаметра облучаемой зоны (облучение только требуемого органа). Следует учитывать, что плотность потока излучения по диаметру «освещаемой» зоны неоднородна. Для её выравнивания используют компенсационные фильтры. Подобные фильтры применяют и для создания требуемого градиента поля, например, для равномерного освещения стопы с крутым подъёмом. Обычно рентгеновскую трубку и всю аппаратуру окружают свинцовыми экранами, для уменьшения радиационного воздействия на пациента и врача.

Фильтрация, удаляя низкоэнергетическую часть спектра, увеличивает проникающую способность рентгеновского пучка. Выше энергии 40 кэВ рентгеновские фотоны вступают в фотоэлектронные и комптоновские взаимодействия с биологической тканью. Эффект Комптона удаляет часть радиации из первичного пучка, рассеивая её по направлению вперёд и увеличивая проникновение радиации в тело пациента.

Для исследования быстротекущих процессов имеются рентгеновские аппараты, позволяющие производить рентгеновскую съёмку при выдержках, составляющих тысячные доли секунды. Это достигается не путём увеличения мощности установки, а при помощи системы конденсаторов, которые заряжаются от маломощного трансформатора до необходимого напряжения и затем в нужный момент мгновенно разряжаются на рентгеновскую трубку (импульсные рентгеновские аппараты).

Приёмниками рентгеновского излучения являются электронно-оптические преобразователи с телевизионными трактами, кино- и флюорографические камеры.

7.4 Рентгенографические изображения

Регулируемыми параметрами рентгеновской аппаратуры, влияющими на информативность изображения, являются: напряжение и ток трубки, степень фокусирования электронного пучка на аноде, размер фокального пятна, особенности коллимирования и фильтрации излучения, тип детектора излучения, способ оцифровки изображения, вид программного обеспечения в системе обработки и интерпретации результатов анализа и др. Толщина тела пациента также сказывается на качестве изображения. К сожалению, оптимизировать последний параметр невозможно.

Не менее важную роль играют и способы компьютерной обработки изображения, которыми осуществляют реконструкцию изображения и значительно улучшить его качество (подавление шумов, удаление артефактов, выделение интересующих объектов, оконтуривание их и т.п.).

Качество любого изображения определяется пятью факторами: пространственным разрешением, контрастностью, шумом и пространственной однородностью, линейностью и наличием артефактов. Для оценки качества рентгеновского изображения используют много критериев: контраст, разрешение, размытие (блор), зашумлённость, степень искажения формы и размеров изучаемого объекта, число артефактов и т.п. Рассмотрим особенности применения некоторых из этих параметров для оценки качества рентгенограмм.

Замечание. Такие параметры, как контраст, разрешение и т.п. широко используются и в обычной фотографии. Однако при построении рентгеновских изображений требование оптимизации этих параметров часто приводит к конфликту с безопасностью пациента. Например, решение проблемы уменьшения шумов требует увеличения интенсивности излучения, что совершенно недопустимо с точки зрения безопасности пациента. При рентгеновской диагностике основное требование – проведение исследования при самом низком из возможных уровней облучения (принцип АЛАРА, *ALARA — As Low As Reasonably Achievable*). Только после гарантированного соблюдения этого принципа, можно изменять параметры аппаратуры и методику диагностики с целью улучшения качества изображения.

Сначала дадим общее определение пространственному разрешению и контрасту.

Разрешение — величина, определяющая количество точек (элементов растрового изображения) на единицу площади (или единицу длины).

Пространственное разрешение — величина пикселя изображения в пространственных единицах. Эта величина характеризует размер наименьших объектов, различимых на изображении.

Пространственное разрешение используют для описания степени пятнистости изображения. Оно характеризует способность видеть маленький плотный объект в области, содержащей вещества с различной плотностью. Разрешение зависит от системы коллимации, размера детектора, выбранного размера пикселя, размера фокального пятна трубки. Обычно под пространственным разрешением понимают способность системы построения изображения точно представлять объект исследования в двух пространственных координатах (x , y), т.е. способность изображения отчётливо представлять объекты при их уменьшении (разрешение тонких деталей). Разные методики рентгенографии обладают различными способностями разрешения тонких деталей на рентгенограммах. Разрешение рентгенограммы обычно 0,08 мм, числовой радиографии 0,17 мм, флюорографии 0,125 мм, 0,4 мм, ОФЭТ 7 мм, ПЭТ 5 мм.

Табл. 1. Ограничение пространственного разрешения различных методов построения рентгенографического изображения: уровни разрешения, достигаемые в типичных клинических случаях.

Метод	Δ , мм	Комментарий
Фотопленочная рентгенография	0,08	Лимитировано размерами фокального пятна и разрешением детектора
Числовая рентгенография	0,17	Лимитировано размерами элементов детектора
Флюорография	0,125	Лимитировано детектором и фокальным пятном
Фотопленочная маммография	0,03	Наивысшее разрешение в рентгенографии
Числовая маммография	0,05	Лимитировано размерами элементов детектора
Компьютерная томография	0,4	Около 0,5 мм пикселей
Ядерной медицины планарное изображение	7	Пространственное разрешение резко уменьшается с расстоянием от детектора
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	7	Пространственное разрешение ухудшается при движении к центру изображения поперечного среза
Позитронная эмиссионная томография	5	Лучшее пространственное разрешение, чем в других методах ядерной медицины

Пространственное разрешение определяет контраст изображения.

Контраст — разница в характеристиках (например, в плотности потемнения фотопластины) различных участков изображения.

Пусть f — значение сигнала на интересующем нас участке изображения (например, соотносящийся с опухолью), а f_b — минимальное значение сигнала на смежном участке (например, печень, фон или что-то иное), тогда контраст определяется как

$$m_f = \frac{f - f_b}{f + f_b} \quad (1)$$

Локальный контраст:

$$C = \frac{f - f_b}{f} \quad (2)$$

Контрастное разрешение изображения – способность экрана показывать малые изменения контрастности тканей больших объектов. Оно обеспечивается разностью в коэффициентах поглощения излучения различными биологическими тканями. Контраст ограничен шумом, имеющим гранулированное проявление. В зависимости от типа источника возникновения, шум разделяют на квантовый (результат ограничения фотонов, достигающих датчиков), электронный (вызванный электрическим взаимодействием в самой системе), вычислительный (приближения, используемые в процессе измерения) и лучевой (вызванный рассеянием излучения). Квантовый шум подчиняется статистике Пуассона – размытие изображения пропорционально корню квадратному из числа квантов, попавших на площадку анализируемого изображения. Поэтому, чем выше интенсивность излучения, тем ниже уровень квантового шума и тем выше радиационная опасность для пациента. Серьёзной помехой, приводящей к размытию изображения, является движение пациента (например, дыхание) или отдельного органа (например, сердца) в процессе получения изображения. Шум уменьшает различимость малоконтрастных объектов, а помехи, связанные с движением объекта съёмки, уменьшают различимость малых объектов. В медицинской рентгенографии малые анатомические объекты характеризуются низким контрастом и их различимость ухудшается с ростом как шумов, так и интенсивности движения объекта съёмки.

Для конкретности рассмотрим контраст и разрешение фотопленочных детекторов рентгеновского излучения.

Напряжение на рентгеновской трубке, т.е. верхняя граница энергий тормозного рентгеновского излучения, влияет на разрешение. Поэтому выбор оптимальной энергии (и, следовательно, частоты и длины волны) волнового излучения для целей диагностики принципиально важен с точки зрения получения информативных изображений.

Напомним, что переход от длины волны Λ [м] к энергии фотона [МэВ] осуществляется по формуле

$$E = h(c/\Lambda) / (1.60207 \cdot 10^{-12}) \quad (3)$$

где $c = 199792,5 \cdot 10^3$ [м/с] – скорость света, $h = 6.6262 \cdot 10^{-27}$ [эрг·с] – постоянная Планка, $1 \text{ эВ} = 1,60207 \cdot 10^{-12}$ эрг.

Так, длина волны $\Lambda = 0,001 \text{ нм} = 1 \cdot 10^{-12} \text{ м}$ соответствует энергии фотона 1.24 МэВ , а $\lambda = 0,05 \text{ нм} = 5 \cdot 10^{-11} \text{ м}$ – $E = 25 \text{ кэВ}$.

При длинах волн рентгеновского диапазона ($10^{-3} \div 5 \cdot 10^{-2} \text{ нм}$, что соответствует энергии фотонов $25 \text{ кэВ} \div 1 \text{ МэВ}$), поглощение рентгеновского излучения в биологической ткани позволят получать изображения требуемого качества. Кроме того, эти длины волн намного меньше типичных размеров объектов на изображении ($0.1 \div 10 \text{ мм}$) и, следовательно, дифракция не искажает изображения.

К сожалению, в рентгеновском диапазоне длин волн ($< 10^{-3} \text{ нм}$) биологические ткани почти прозрачны, причём, чем выше энергия, тем выше прозрачность. Высокие энергии приводят к плохому контрасту и низкокачественным рентгенограммам. Поэтому повышать напряжение на трубке сильно нельзя, но и при малых энергиях работать невозможно, т.к. мягкое

излучение будет поглощаться в объекте исследования и вообще не достигнет детектора. Этими соображениями определяется выбор диапазона напряжений на аноде рентгеновской трубки.

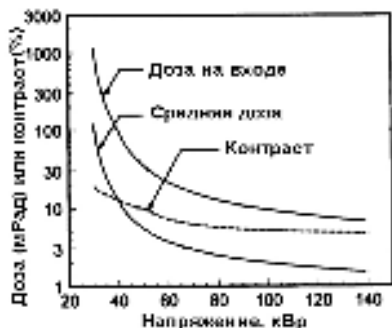


Рис. 14. Зависимость поглощенной дозы в фотопленке и контраста изображения от напряжения на аноде рентгеновской трубки.

Рис. 14 демонстрирует, что контраст (в процентах) 1 мм кости в 23 см теле пациента уменьшается при увеличении напряжения на аноде. Выше 90 кВ уменьшение прекращается. На этом же рисунке представлены зависимости входной дозы

(рассчитанной для 1 см слоя ткани на поверхности тела, на которую падает излучение) и средней дозы (усредненной по 23 см слою тела пациента) от напряжения на трубке. Экспоненциальное ослабление пучка рентгеновского излучения приводит к уменьшению средней поглощенной дозы. Низкое напряжение на трубке даёт высокий контраст изображения, чётко выделяя кость на фоне окружающей биологической ткани, но одновременно приводит к высокой дозовой нагрузке на пациента.

На контраст влияет и степень фокусировки электронного пучка на аноде. Понятно, что для получения хорошего контраста изображения источник излучения должен быть как можно более «точечным». Но сильная фокусировка электронного пучка на аноде приведёт к его перегреву и разрушению, а сильное диафрагмирование пучка коллиматором – к резкому падению интенсивности пучка и, следовательно, возрастанию ошибок измерения. Поскольку реальный источник излучения имеет вполне ощутимые размеры, то отдельные объекты на изображении оказываются в той или иной степени размытыми.

Еще одним параметром, влияющим на информативность изображения, является сила тока в трубке, которой определяется величина потока рентгеновских фотонов, и, следовательно, эффективность засвечивания фотопленки. При этом точность измерения локальной интенсивности рентгеновского излучения определяется величиной отношения сигнал/шум. Зашумленность изображения (т.е. флуктуации в плотности потемнения фотопленки) может быть вызвана разными причинами: фоновым космическим излучением, неустойчивой работой аппаратуры и квантовым характером самого рентгеновского излучения. Зашумленность изображения – нежелательная характеристика, уменьшающая различимость некоторых объектов.

Поскольку радиационные процессы носят квантовый характер, то результаты радиометрических измерений подчиняются распределению Пуассона, согласно которому дисперсия равна корню квадратному из измеряемой величины, а относительная ошибка (критерий зашумленности изображения) – обратно пропорциональна корню квадратному из величины плотности потемнения фотоплёнки (т.е. локальной интенсивности излучения), определяемой силой тока и напряжением в трубке. Для уменьшения относительной ошибки измерения необходимо увеличивать интенсивность облучения. Однако в таком случае возрастёт дозовая

нагрузка на пациента и увеличится разогрев анода с возможным его разрушением. Поэтому приходится идти на компромисс между величиной тока электронов, бомбардирующих анод (поток ренгеновских квантов), с одной стороны, и точностью измерений, с другой.

Замечание. Согласно математической статистике, уменьшение в два раза зашумленности изображения требует четырёхкратного увеличения интенсивности облучения, что увеличит радиационную дозу, полученную пациентом, тоже в 4 раза.

На параметры флуктуаций влияет ток трубки и время экспозиции. Дисперсия флуктуаций пропорциональна корню квадратному из произведения тока трубки на время облучения. Напряжение на трубке повышает проникающую способность излучения и, следовательно, дисперсию (этот эффект – нелинейный). Чем толще пациент или больше толщина изучаемого органа, тем больше в них поглотится излучения и тем меньше будет дисперсия (и меньше относительная степень разброса).

Отношение полезного сигнала к шуму определяют как отношение среднего значения к стандартному отклонению (дисперсии):

$$SNR(x, y) = \frac{\overline{f_b(x, y)}}{\sigma_b} = \frac{\mu}{\sqrt{\mu}} = \sqrt{\mu} \quad (4)$$

где $\overline{f_b(x, y)}$ – среднее значение изображения, $\sigma_b(x, y)$ – квадратный корень из дисперсии, μ – обычное для статистики обозначение среднего арифметического.

Чем выше экспозиция (произведение интенсивности излучения на время облучения) и чем выше плотность потемнения, тем выше величина SNR , тем меньше возможные отклонения наблюдаемого изображения от среднего, и тем чётче выделяется изучаемый объект на фоне шумов, т.е. увеличивается контраст изображения. Если среднее изображение мало отличается от истинного или это отклонение существенно меньше отклонения, обусловленного флуктуациями, то величина SNR хорошо описывает качество наблюдаемого изображения. Заметим, что в общем случае отношение сигнал/шум разное в разных точках изображения.

Величина среднеквадратического отклонения $\Delta^2(x, y)$ представляет собой нормированное среднеквадратическое отклонение восстановленной функции от её истинного значения в данной точке (x, y) области восстановления и определяется равенством:

$$\Delta^2(x, y) = \frac{[f_b(x, y) - f(x, y)]^2}{f^2(x, y)} \quad (5)$$

Проинтегрированное среднеквадратичное отклонение Δ^2 это тоже среднеквадратическое отклонение, но проинтегрированное по всей рассматриваемой области Ω и соответствующим образом нормированное:

$$\Delta^2 = \frac{\frac{1}{s_0} \iint_{\Omega} [f_b(x, y) - f(x, y)]^2 dx dy}{\left[\frac{1}{s_0} \iint_{\Omega} f(x, y) dx dy \right]^2} \quad (6)$$

где s_0 – площадь области Ω .

В отличие от среднеквадратического отклонения, данная величина не зависит от точки (x,y) изучаемой области. Величины $\Delta^2(x,y)$ и Δ можно представить в виде суммы двух слагаемых:

$$\Delta^2(x,y)=\Delta_{\phi}^2(x,y)+\Delta_a^2(x,y) \tag{7}$$

$$\Delta^2=\Delta_{\phi}^2+\Delta_a^2, \tag{8}$$

где $\Delta^2(x,y)$ – количественная оценка случайных отклонений в наблюдаемом изображении от среднего изображения в данной точке (x,y) ; Δ_{ϕ}^2 – те же отклонения, накопленные по всей области Ω ; $\Delta_a^2(x,y)$ – отклонение среднего изображения от истинного в данной точке (x,y) ; Δ_a^2 – те же отклонения, проинтегрированные по всей области Ω .

Подобное представление величин $\Delta^2(x,y)$ и Δ^2 имеет определенный физический смысл: первые слагаемые в выражениях (7) и (8) определяют-ся статистическими характеристиками присутствующих флуктационных эффектов, а вторые – от них не зависят. Если оба слагаемых примерно равны, то оба фактора влияют на качество изображения одинаково.

Табл. 2. Уменьшение уровня шумов и возрастание контраста изображения с ростом радиационной дозы, полученной пациентом.

Фотоны/пиксел (N) Увеличение дозы	Шум (σ) ($\sigma = \sqrt{N}$)	Относительный шум (σ/N) (%)	(N/ σ)
10	3,2	32	3,2
100	10	10	10
1000	32,6	3,2	32
10000	100	1,0	100
100000	316,2	0,3	326

Эффективность детектора рентгеновского излучения с точки зрения построения изображения определяется параметром:

$$DQE = \left[\frac{\sigma_{out}}{\sigma_{in}} \right]^2, \tag{9}$$

где in и out означают σ на входе и выходе детектора.

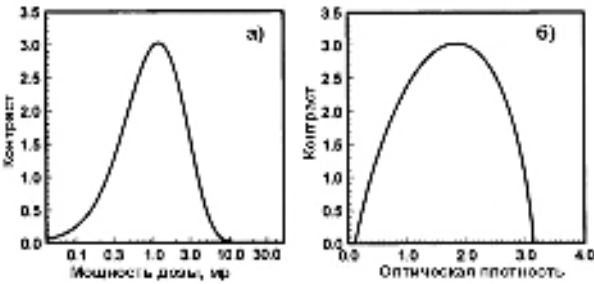


Рис. 15. Зависимость контраста рентгеновского излучения от мощности дозы (а) и оптической плотности (б).

Значение DQE всегда меньше 1, т.к. детектор вносит некоторый шум в систему. Для стандартной рентгеновской фотопленки $DQE=0,25$, для фотопленки высокого разрешения $DQE=0,12$. У двусторонних фотопленок $DQE=0,4$.

При увеличении числа фотонов, принимающих участие в построении изображения, относительный шум уменьшается, отношение сигнал/шум (N/σ) увеличивается, а качество изображения улучшается.

Таким образом, шум вызывающий квантовую зернистость изображения, может быть уменьшен путём увеличения числа фотонов, используемых для формирования изображения. При этом также увеличится и радиационная нагрузка на пациента. Поэтому при выборе тока рентгеновской трубки следует искать компромисс между дозой и разрешением.

На разрешение изображения влияют не только особенности источника рентгеновского излучения, но и особенности детектора (в данном случае – кассеты и фотопленкой, конвертером излучения и усилителя света).



Рис. 16. Применение рассеивающей решетки для подавления комптоновского рассеяния и увеличения контраста изображения.

Если для конкретного вида диагностики требуется высокая чувствительность детектирования, а контраст изображения не слишком важен, то используют толстослойные эмульсии (двустороннее покрытие подложки) и толстые интенсифицирующие экраны. Такие экраны эффективно поглощают рентгеновское излучение, трансформируя его в быстрые электроны и в видимый свет, что повышает чувствительность регистрации и позволяет уменьшить дозовую нагрузку на пациента. Однако, большое боковое рассеяние света существенно уменьшает контраст и выявление мелких деталей.

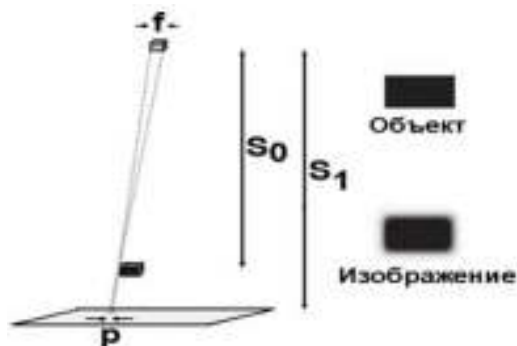


Рис. 17. Влияние расстояний трубка-пациент S_0 и трубка-детектор S_1 на размер тени от изучаемого объекта. Грани размываются и изображение объекта теряет форму (рисунок справа).

Тонкий рентгенографический фотопленочный детектор менее эффективно поглощает рентгеновское излучение, но даёт лучший контраст. Поэтому в маммографии, где важен высокий контраст, используются односторонние фотопленки с тонким интенсифицирующим экраном, расположенным позади фотопленки.

Существенное искажение изображения связано с самим пациентом, точнее с процессами рассеяния излучения в его теле. Низкоэнергетическая часть спектра (37÷50%) рентгеновского излучения испытывает комптоновское расеяние, приводящее к размытию изображения (блюр) и ухудшению контраста. Обычно небольшие анатомические объекты имеют и низкий контраст, поэтому и их видимость ухудшается как блюром, так и шумом. Рассеянные фотоны не несут полезной информации и должны быть удалены.

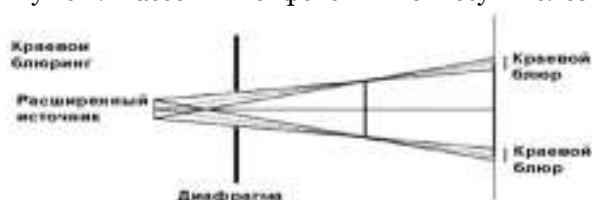


Рис. 18. Схема, поясняющая влияние размера источника излучения (фокального пятна) на размытие граней изображения.

Уменьшить влияние комптоновского рассеяния можно с помощью воздушного зазора, но гораздо лучшие результаты даёт использование решёток из тонких

свинцовых пластинок, ориентированных (сфокусированных) на источник излучения. Рассеивающую решётку устанавливают между телом пациента и системой детектирования. Схема применения линейной решётки (h – высота решётки, b – шаг решётки) приведена на рис. 16. Её эффективность определяется параметром решетки h/b , который выбирается в зависимости от целей рентгеновской диагностики. Например, для рентгена грудной клетки $h/b=6:1$, а для маммографии $h/b=2:1$. Типичная решётка уменьшает рассеяние от прямолинейного направления в 5 раз, но при этом увеличивается время проведения диагностики из-за ослабления проходящего через пациента полезного рентгеновского излучения.

Комптоновское рассеяние добавляет постоянную интенсивность J_s как в изучаемую область изображения, так и в фоновую, уменьшая контраст изображения.

Если интенсивность излучения в зоне изучаемого объекта равна J , а интенсивность в фоновой зоне J_ϕ , то при наличии рассеянного излучения контраст

$$C = \frac{J - J_s}{J_s}, \quad (10)$$

При наличии решётки, интенсивность в зоне объекта $J+J_s$, а в фоновой зоне $J_\phi+J_s$

$$C' = \frac{J - J_s}{J_\phi + J_s} = \frac{J_\phi C}{J_\phi + J_s} = \frac{C}{1 + \frac{J_s}{J_\phi}} \quad (11)$$

$$SNR' = \frac{CJ_\phi}{\sigma_\phi} = \frac{CN_\phi}{\sqrt{(N_\phi + N_s)}} = C \sqrt{\frac{J_\phi}{1 + \frac{J_s}{J_\phi}}} \quad (12)$$

Одна из причин размытия изображения связана с движением пациента или его органов (дыхание, биение сердца) или смещениями деталей аппаратуры. Эти препятствия преодолевают с помощью импульсного режима работы трубки.

Ещё одна причина искажения изображения связана с тем, что интенсивность излучения в конусообразном пучке, исходящем из трубки, неоднородна: потоки в центре пучка и на его периферии могут различаться на 45%. Это обстоятельство приводит к искажению формы объекта, например, куб превращается в призму, причём края достаточно крупного объекта размываются. Размеры изучаемого объекта на изображении зависят от расстояния этого объекта до источника излучения: чем ближе объект к трубке, тем больше будет его тень на экране. Кроме того, если источник излучения достаточно большой, то блюр увеличивает размеры объекта.

К аналогичным эффектам приводит и увеличение диаметра фокального пятна. Рис. 18 демонстрирует влияние размера источника рентгеновского излучения на размытие краев изображения от отдельного объекта (пластины).

Диаметр диафрагмы также влияет на способность теневого изображения адекватно передавать облучаемый объект: если отверстие диафрагмы мало, изображение вообще будет «вверх ногами» по отношению и изучаемому объекту.

Наконец, на рентгенограммах возможно появление артефактов, что может привести к неверному представлению на медицинских изображениях реальных тканевых структур. Они могут быть вызваны разными причинами: особенностями взаимодействия рентгеновского излучения с органами человека, смещениями объектов исследования из-за движения пациента, неправильной установкой решётки, неспособностью вычислительного алгоритма провести адекватную реконструкцию анатомических объектов. Специалистов обучают методам распознавания этих артефактов, чтобы избежать ошибок в выявлении реальной патологии.

7.5 Математический аппарат просвечивающей рентгенографии

Простейшая модель трансмиссионной (просвечивающей) рентгенографии строится при следующих предположениях: 1) источник излучения является точечным, 2) ослабление излучения происходит по экспоненциальному закону, 3) ослабления по закону $1/r^2$ не происходит, 4) рассеяния рентгеновского излучения не наблюдается (рис. 19).

В более сложном варианте модели учитывается влияние на контраст изображения комптоновского рассеяния рентгеновского излучения.

Функция рассеяния сложным образом зависит от типа просвечиваемых органов и их распределения в пространстве.

Рис. 19. Геометрия простейшей модели трансмиссионной рентгенографии.

Простейшее уравнение транс-

миссионной рентгенографии имеет вид:

$$J(x,y) = \int_0^\infty S_0(E') E' \exp \left\{ - \int_0^s \mu(s'; E', x, y) ds' \right\} dE' \quad (13)$$

Параметр контраста можно найти по простой модели (рис 20), в которой пациент замещен однородным блоком ткани толщиной l с линейным коэффициентом ослабления излучения μ_1 , содержащим внедрённый блок «мишени» толщиной x и коэффициентом ослабления μ_2 . Мишень – объём, который необходимо чётко выделить на изображении в проекционной рентгенографии. Контраст C мишени определяется функций распределения изображения J и J_ϕ , которая даёт поглощённую энергию на единицу

площади поглотителя вне (фон) и внутри (тьнь) изображения изучаемого объекта, соответственно.

$$C = \frac{J - J_\phi}{J} \quad (14)$$

Рис. 20. Схема прохождения рентгеновского излучения через изучаемый объект (1) и фоновую область (2).

Контраст можно описать простой фор-

мулой:

$$C = \frac{1 - \exp[-(\mu_2 - \mu_1)x]}{1 + x} \quad (15)$$

из которой следует, что факторами, влияющими на контраст, являются: толщина мишени, разность в величинах линейных коэффициентов ослабления излучения в ткани мишени и в окружающей ткани, величина отношения рассеянного излучения к идущему по прямой.

Объект становится детектируемым, когда для него отношение сигнал/шум превышает некоторое минимальное или пороговое значение. Считается, что оно равно 5. Минимальная доза у пациента достигается при этом пороге. Можно показать, что минимум дозы, требуемый для визуализации объекта исследования, увеличивается обратнопропорционально четвёртой степени размера объекта.

В более сложных моделях учитывается множество других факторов. Прежде всего – закон обратных квадратов, т.е. уменьшение интенсивности излучения от точечного источника по закону:

$$J = \frac{J_0}{r^2}, \quad (16)$$

где J_0 – начальная интенсивность излучения.

В центре изображения под r понимают расстояние от рентгеновской трубки до детектора, однако путь излучения до края изображения (на расстоянии d от центра) удлиняется: интенсивность в точке d : $J_d = J_{00} \cos \theta$, где J_{00} – интенсивность излучения в центре изображения, а $\cos \theta = d/r$ (θ – угол, под которым на данный участок изображения падает «косое» излучение).

Замечание. Одновременный учёт обратноквадратичного закона распространения излучения под некоторым углом к нормали и поглощения излучения в объекте толщиной L приводит к формуле $J_d(x,y) = J_0 \cos^3 \theta \exp\{-\mu L / \cos \theta\}$. Если детектор находится достаточно далеко от трубки, а само изображение невелико, то этим эффектом можно пренебречь.

Полная теория рентгенографии включает описание поглощения рентгеновского излучения (как тормозного, так и характеристического) в среде с широким распределением неоднородностей структуры различного типа, рассеяние излучения в теле пациента и в детекторе, эффекты увеличения тени по сравнению с облучаемым объектом, размытие краёв и др. Учёт всех эффектов, в приводит к громоздкому математическому аппарату, который здесь не приводится.

7.6 Интерпретация рентгенограммы

Изображения, получаемые на рентгенограммах по своей сути – тени, отбрасываемые органом на экран детектора. Естественно, что плоская тень не может адекватно отобразить трёхмерный объект. Изучаемый объект часто заслонён другими объектами, так что тени от них перекрываются; к тому же он иногда находится в движении.

Излучение, идущее под косыми направлениями в конусе пучка, а также рассеянное излучение размывают грани изображения, сглаживают углы и способны серьёзно исказить форму объекта.

Тень от объекта может существенно превышать его размеры: чем ближе объект к источнику излучения, тем больше его размеры будут на

изображении. Объекты разной формы могут быть представлены на изображении одинаковой формы (например, шар, эллипсоид и цилиндр на фотографии будут выглядеть как круги). Объекты разных размеров на фото окажутся одинаковыми, а объекты одинаковых размеров на изображении будут разных размеров (рис. 21).

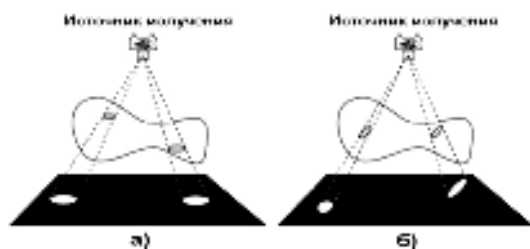


Рис. 21. Геометрическое разупорядочение: а – объекты с разными размерами появляются как одинакового размера; б – два объекта одинаковой формы появляются как разной формы.

Эти эффекты существенно затрудняют интерпретацию рентгенограммы с диагностической целью, и повышают риск постановки ошибочного диагноза.

В рентгеновской диагностике вводится понятие качественной (адекватное восприятие формы объекта) и количественной (выделение сигнала над шумом) точности. Кроме того, используется понятие диагностической точности, под которой понимают не только правильную идентификацию объекта (например, обнаружение и локализация опухоли),

но и отнесение его к той или иной категории (злокачественная или незлокачественная опухоль, её тип по классификатору).

Рис. 22. Зависимость верно поставленного по рентгенограммам диагноза от числа пациентов.



Для оценки риска постановки правильного или ошибочного диагноза используются

такие параметры как чувствительность и селективность. Эти параметры вводятся на основе тестов, в которых снимаются рентгенограммы здоровых и больных каким-либо определенным заболеванием пациентов. Врач по каждому снимку ставит диагноз. Затем по всему массиву данных подсчитываются доли диагнозов «болен» и «здоров». Полученные результаты сравнивают с реальным числом больных и здоровых пациентов. При идеально надёжном анализе графики истинно положительного и отрицательного диагнозов не должны пересекаться. В реальности они пересекаются: чем сильнее они пересекаются, тем менее надежен диагноз. Отметим, что риски ошибочных диагнозов различны по своим последствиям: ложноположительный диагноз приводит пациента в больницу, к ненужному ему обследованию и лечению, а ложно отрицательный – отправляет его без медицинской помощи, что может привести к летальному исходу.

7.7 Радиационные дозы при рентгеновской диагностике

Непременным условием радиационной безопасности при рентгенодиагностике является точный количественный учёт энергии излучения, поглощённой персоналом рентгенологических отделений, больными и

другими лицами, подвергающихся облучению. Основными задачами дозиметрии в условиях клиники являются: 1) определение количества и качества излучений, используемых для медицинских целей; 2) контроль за дозами излучения на рабочих местах персонала рентгенорадиологических отделений и индивидуальным облучением лиц, работающих или находящихся в сфере действия ионизирующих излучений (индивидуальный дозиметрический контроль).

Эксплуатация рентгенодиагностических установок строится на основе принципа АЛАРА.

АЛАРА (англ. ALARA, сокр. **As Low As Reasonably Achievable**) – критерий, сформулированный в 1954 г. Международной Комиссией по Радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации. Предполагает поддержание на возможно низком и достижимом уровне как индивидуальных (ниже пределов, установленных действующими нормами), так и коллективных доз облучения, с учётом социальных и экономических факторов.

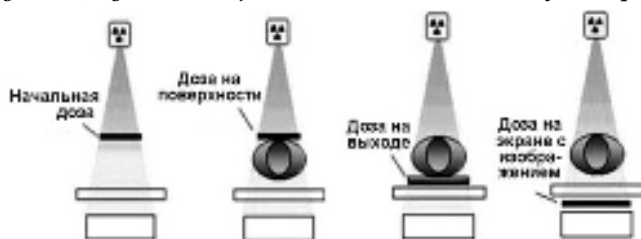


Рис. 23. Различные типы доз в рентгенодиагностике.

Дозовую нагрузку на пациента и персонал можно снизить тремя способами: установкой защитных экранов, увеличением расстояния до источника излучения и уменьшением времени экспозиции. Радиационная защита строится на использовании защитных экранов вокруг рентгеновской аппаратуры, уменьшающих облучение больного, врача и лиц из технического обслуживания.

В рентгенодиагностической дозиметрии используют разные виды доз: экспозиционную дозу (т.е. дозу без пациента), дозу, получаемую телом пациента на входе в него излучения (к экспозиционной дозе, добавляется доза от рассеянного в теле пациента излучения), дозу на выходе из тела пациента и дозу, приходящуюся на систему построения изображения (с учётом поглощения излучения в детекторе).

Дозы, получаемые пациентом, зависят от вида рентгеновской диагностики. Так, рентгенографию с фотографическим детектором относят к низкодозовому методу, а компьютерную томографию – к высокодозной методике. Некоторые примеры доз приведены в табл. 3.

Табл. 3. Дозы при рентгенографии некоторых органов.

Диагностика	Доза, мГр
Молочная железа	1,2
Грудная клетка	0,3
Поясничный отдел позвоночника	9,2
Таз	6,6
Череп	4,4

Доза при рентгеновской диагностике грудной клетки $0,04 \pm 0,09$, та- за $0,07$, брюшной полости и головы 1 мГр. Дозы при компьютерной томо-

графии существенно выше: КТ грудной клетки 8 мГр, брюшной полости 10÷20, головы 10 мГр. Радиационный риск при рентгеновском обследовании достаточно низок. Например, при маммографии доза на грудь в аппаратуре с решёткой, удаляющей рассеянное излучение, составляет 2 мГр. При такой дозе в популяции 1 миллион человек, из 800 естественных онкологических заболеваний только 1÷3 случаев рака вызвано маммографией. Радиационная доза зависит от размеров диагностируемого органа и энергии излучения. Например, в маммографии доза тем выше, чем толще молочная железа и чем ниже энергия излучения.

Биологическая опасность облучения зависит не только от абсолютной величины дозы, но и от вида облучаемого органа. Для учёта этого обстоятельства были разработаны взвешивающие коэффициенты. Эффективная доза рассчитывается умножением эквивалентной дозы на взвешивающий фактор. Множители для некоторых видов тканей равны: 0,01 для кожи и костей, 0,2 для гонад. Примерами эффективных доз в рентгенографии являются: рентген зубов 0,01÷0,02 мЗв, череп 0,1÷0,2 поясничного отдела позвоночника 1,3÷2,0, таза 1,0÷2,0, молочных желез 1÷2 мЗв. Динамическая рентгенография значительно увеличивает получаемые дозы: в 10 раз для диагностической процедуры и в 100 раз при процедурах с вмешательством. Примеры: нижние конечности 6,2, брюшная полость 8,2, почки 13,6, вены 17,3, печень 38,2 мЗв.

Для сравнения заметим, что в среднем за всю свою жизнь человек от природных источников получает дозу 0,05 Зв. Рекомендации Международного комитета по радиационной защите: эквивалентная доза от природных источников 2 мЗв/год, предельная доза от дополнительных источников радиации 1 мЗв/год, предельная доза для персонала, обслуживающего рентгеновскую диагностическую аппаратуру 20 мЗв/год.

7.8 Примеры рентгеновской диагностики

Рентгенография костно-суставной системы применяется для диагностики травм, ортопедических заболеваний, при исправлении дефектов костной системы и т.п. Показания к рентгенографии позвоночника — аномалии развития и повреждения позвонков, межпозвоночных дисков, суставов позвоночного столба, спинного мозга, его оболочек и корешков.

Рентгенологическое исследование грудной клетки обычно осуществляют одновременно с исследованием органов грудной полости. Рентгенологическая диагностика поражений рёбер вызывает трудности из-за особенностей анатомического строения грудной клетки, не позволяющими получать на снимках, сделанных в двух стандартных проекциях, отчётливое изображение различных отделов рёбер. Оценка незначительных изменений затруднена наложением на изображение рёбер легочного рисунка. Для преодоления указанных трудностей рекомендуется выполнение дополнительных снимков в косых проекциях. Контраст при рентгенографии органов грудной полости зависит от динамической нерезкости, обусловленной пульсаторными движениями сердца и крупных сосудов. Её преодолевают выдержками 0,02÷0,03 с на мощных рентгеновских установках.

Бронхография — методика контрастного рентгенологического исследования, позволяющая изучить морфологическое и функциональное состояние бронхиального дерева на всём его протяжении. Основные пока-

зания к бронхографии: хронические воспалительные заболевания лёгких, опухолевые поражения бронхов, пороки развития трахеобронхиального дерева, лёгочные кровотечения, плевропульмональные свищи.

Рентгенографию сердца осуществляют в четырёх проекциях: прямой передней, правой и левой косых передних и левой боковой. Прямой обзорный снимок сердца осуществляют так же, как и обзорную рентгенографию лёгких в прямой передней проекции, но при напряжении на трубке на 10 кВ выше обычного. В этих условиях лучше отображаются стволы крупных сосудов в области лёгких и средостения.

Эффективность рентгенодиагностики черепа зависит от соблюдения определенных методических приёмов. Часто выполняют снимки не только в стандартных, но и в дополнительных проекциях, оптимальных для изучения тех или иных структур, а также используют рациональное сочетание различных методик рентгенологического исследования. Показанием к выполнению рентгеновских снимков черепа служит наличие клинических признаков повреждений черепа и головного мозга. В тех случаях, когда при нарушенном дыхании голова больного сдвигается, включение высокого напряжения нужно точно совместить с дыхательной паузой.

Рентгеновская диагностика широко используется в маммографии. В традиционной маммографии (с рентгеновской плёнкой и усиливающими экранами) в основном применяют рентгеновские трубки со скошенным вращающимся анодом. При этом достигается оптимальное соотношение между размером фокусного пятна (0,3 мм) и мощностью 3 кВт. Короткое время облучения (0,1 сек) минимизирует артефакты, связанные с движением пациента во время облучения. Такие параметры маммографии позволяют наблюдать патологические изменения в молочной железе и надежно обнаруживать микрокальцинаты с размерами 0,2 мм при допустимой дозе. Следует отметить, что выявление микрокальцинатов в начальной стадии их роста, а также и динамика их роста служат иногда единственным признаком ранней стадии рака. Техническая аппаратура для маммографии постоянно совершенствуется как с целью получения объёмной (трёхмерной) структуры молочной железы, так и с целью увеличения пространственного разрешения деталей структуры молочной железы.

Получение рентгеновских снимков внутренних органов требует применения препаратов контрастирующих веществ. К ним относят сульфат бария, используемый при проведении рентгенографии желудка и кишечника, и йодсодержащие препараты, вводимые в сосуды.

Ангиография головного мозга осуществляется путём введения водорастворимых контрастных веществ во внутреннюю сонную артерию либо в позвоночную артерию. Методика применяется для диагностики повреждений и опухолевых поражений головного мозга, а также заболеваний сосудов. Оптимальным является использование аппаратуры, позволяющей производить съёмку одновременно двумя трубками сразу в двух взаимно перпендикулярных проекциях с очень короткими экспозициями.

Ангиография — метод контрастного рентгенологического исследования кровеносных сосудов. Применяется в рентгенографии, рентгеноскопии, компьютерной томографии. Ангиография изучает функциональное состояние сосудов, окольного кровотока и протяженность патологического процесса.

Рентгенологическое исследование при заболеваниях желудочно-кишечного тракта позволяет получать информацию, необходимую для установления правильного диагноза, определения точной локализации и протяженности патологических изменений, характера и степени нарушения функции. Основным способом исследования пищевода, желудка и кишечника является контрастирование. Рентгеноскопия позволяет оценить перистальтику (сокращения) пищевода и желудка и установить наличие препятствий для прохождения пищи.

Почки и мочевыводящие пути исследуют методом урографии. Для этого пациенту внутривенно вводится контрастное вещество, которое из крови попадает в почки, чтобы затем быть выведенным из организма с мочой. Когда оно достигает почек, заполняя их чашечки, лоханки, а затем и мочеточники, проводится серия рентгеновских снимков. Урография позволяет выявить врожденные пороки развития почки, её отсутствие, удвоение, неправильное расположение, чрезмерно большие или, наоборот, слишком маленькие размеры. Можно увидеть камни и опухоли почек. При урографии видны также изменения формы, длины и расположения мочеточников, их опухолевые заболевания. Рентгенография позволяет обнаружить изменения формы, размеров мочевого пузыря, его опухоли.

Большое значение в диагностике заболеваний имеет рентгеноконтрастное исследование кровеносных сосудов. Различают ангиографию артерий, вен и лимфатических сосудов. Ангиография может быть общей, когда исследуют основные сосуды какой-либо области, и избирательной, когда изучаются отдельные сосуды. После введения контраста в артерию он распространяется с током крови, попадает в капилляры, а затем в вены. На снимках можно определить время, которое контраст находится в том или ином отделе сосудистого русла, и сделать вывод о состоянии кровообращения. Метод позволяет выявить опухоли самих сосудов и опухоли различных органов (в этом месте, как правило, отмечается аномальное расположение, увеличенное либо уменьшение числа сосудов) и атеросклеротические поражения сосудов.

При рентгенологическом исследовании печени и жёлчных путей применяется как рентгенография, так и методы контрастирования жёлчных путей. При исследовании печени прибегают к методикам с введением газа в брюшную полость, что позволяет более чётко выявлять патологические изменения. На рентгеновских снимках обычно хорошо дифференцируются границы печени. При патологических процессах в печени рентгенологически обнаруживаются изменения её размеров, а также различной природы жёлчные камни.

Ангиокардиография применяется с целью диагностики таких заболеваний, как пороки сердца, внутрисердечные опухоли и др., а также аномалий развития сердца и крупных сосудов. Коронаграфия позволяет выявить степень поражения сосудов атеросклерозом, т.е. степень их сужения за счёт разрастания атеросклеротических бляшек. Контрастное вещество вводят непосредственно в артерию. В нескольких проекциях делают серию снимков, отражающих движение контрастного вещества по коронарным артериям.

У мужчин рентгенологическое исследование применяют для диагностики заболеваний мочеиспускательного канала, семявыносящего про-

тока и предстательной железы. Различают восходящую и нисходящую уретрографию. В первом случае контрастное вещество вводят через наружное отверстие мочеиспускательного канала с помощью шприца, во втором — сначала контрастируют мочевой пузырь, а затем во время мочеиспускания осуществляют съёмку уретры. Исследование семявыносящего протока и семенных пузырьков применяется при подозрении на опухолевое и туберкулезное поражение, а также с целью проверки проходимости протока.

При исследовании женских половых органов используют контрастное исследование полости матки и труб, применяемое для диагностики бесплодия. Метод позволяет оценить размеры и рельеф слизистой оболочки матки, проходимость и функциональное состояние маточных труб, установить степень выраженности спаечного процесса.

8. РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Развитие техники рентгеновской диагностики, отладка методов оцифровки изображений, внедрение быстродействующих компьютеров и программного обеспечения к ним позволило перейти к созданию аппаратуры для трёхмерного представления органов человека по данным рентгеновского просвечивания – рентгеновской компьютерной томографии, КТ. Преимущество метода КТ заключается в том, что информативность этого метода во много раз выше, чем в других известных способах вычислительной диагностики. Преимущества КТ по сравнению с традиционной рентгенографией: отсутствие теневых наложений на изображениях, более высокая точность измерения геометрических соотношений, высокая чувствительность. Возможность точной локализации поражённых участков на томограммах играет важную роль при планировании мероприятий с целью выбора рационального лечения.

В данной главе рассмотрены некоторые особенности аппаратуры и методик компьютерной томографии, а также приведены примеры их практического применения в медицине.

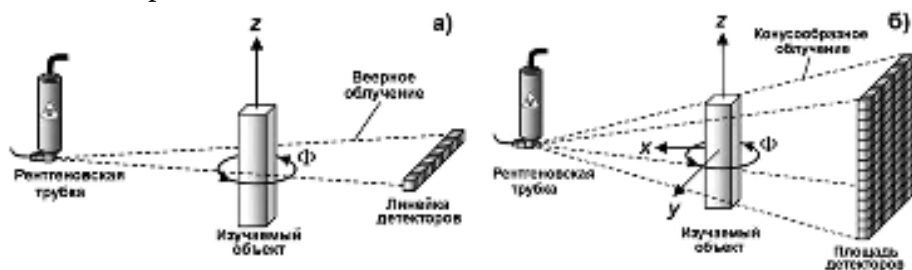


Рис. 1. Основные варианты компьютерной томографии: а – двумерная (2D) томография, б – трехмерная (3D) томография.

8.1 Принцип компьютерной рентгеновской томографии

Томография позволяет заглянуть внутрь наблюдаемого объекта.

Томография – метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта посредством многократного его просвечивания в различных пересекающихся направлениях, число которых достигает 10^6 . Различают электромагнитную томографию (например, рентгеновскую, гамма-томографию и магнитную, или ядерно-магнитно-резонансную (ЯМР) томографию), пучковую томографию (например, протонную), а также ультразвуковую и др. Обработка сигналов осуществляется на компьютере.

Медицинская рентгеновская компьютерная томография, КТ – направление в диагностической рентгенологии, предназначенное для обследования мягких тканей тела. Например, с помощью компьютерной томографии можно выявить патологические изменения головного мозга непосредственно через кости черепа. Компьютерная томография состоит в регистрации "срезов" человеческого тела с помощью рентгеновского сканера; эта запись затем объединяется с помощью компьютера для получения единого изображения в поперечном сечении. Получаемое в результате изображение называется томограммой. КТ позволяет получить послойное изображение любой области человека при толщине среза от 0,5 мм до

10 мм, оценить состояние исследуемых органов и тканей, локализацию и распространенность патологического процесса.

Принцип рентгеновской КТ заключается в создании послойных изображений исследуемого объекта на основе измерения коэффициентов линейного ослабления излучения, прошедшего через этот объект. Исследуемый объект облучают в различных ракурсах, регистрируют результаты измерений характеристик излучения, прошедшего через достаточно тонкий слой объекта, преобразуют в эти результаты в числовые коды, вводят в компьютеры, с помощью которых находят пространственное распределение количественных физических характеристик объекта и визуализируют их с помощью специальных устройств.

Метод КТ обеспечивает возможность получения послойного рентгеновского изображения. Томограф осуществляет круговое просвечивание исследуемой области узким пучком рентгеновских лучей перпендикулярным оси тела, регистрации ослабленного излучения с противоположной стороны системой детекторов и преобразование его в электрические сигналы. Данные со специальной чувствительной матрицы считываются компьютером, который формирует полутоновое изображение на экране монитора. Информация с каждой точки поперечного «среза» объекта используется для построения поперечной, прямой и боковой проекций. Компьютер вычисляет коэффициенты ослабления излучения и значения плотности тканей во всех элементарных ячейках томографического слоя. Томограф позволяет получить чёткое изображение нескольких срезов тела, которые преобразуются в качественное трёхмерное изображение, что позволяет увидеть в подробностях топографию органов пациента, локализацию, протяженность и характер очагов заболеваний, их взаимосвязь с окружающими тканями.

Благодаря компьютерной обработке КТ даёт большие возможности не только качественного (визуального), но и количественного анализа: измерение плотности тканей, получение цифрового изображения, выбор «зоны интереса» и др.

При КТ рентгеновскими лучами экспонируются только тонкие срезы ткани. Отсутствует мешающее наложение или размывание структур, расположенных вне выбранных срезов. В результате разрешение значительно превышает характеристики проекционных рентгеновских технологий. Использование цифровых методов получения изображений обеспечивает их высокое качество, при небольшой лучевой нагрузке, и возможность интеграции в систему единой компьютерной сети. Поэтому диагностические возможности рентгеновской компьютерной томографии достаточно высоки.

Высокая разрешающая способность позволяет дифференцировать структуры почти одинаковой плотности (например, органы брюшной полости и забрюшинного пространства) без дополнительного контрастирования. С помощью компьютера оценивают плотность исследуемой ткани. Результаты денситометрии выражаются в единицах условной шкалы, масштаб которой выбран так, что все ткани и среды человеческого организма находятся в диапазоне условных единиц (КТ-числа, выражаемые в единицах Хаунсфилда).

К преимуществам рентгеновской КТ относится высокая тканевая разрешающая способность, которая позволяет оценить изменение коэффициента ослабления излучения в пределах 0,5% (в обычной рентгенографии – 10÷20%). Важнейшим достоинством компьютерной томографии является возможность работы в динамическом режиме, снимая последовательные «кадры» развития процесса движения жидкости (крови, лимфы, мочи), биения сердца, движения грудной клетки при дыхании и т.п. Например, при исследовании перфузии томограф позволяет получать данные о локальном объёме церебрального кровообращения, церебральном кровотоке и среднем времени прохождения для пациентов, страдающих нарушениями кровоснабжения мозга.

8.2 Компьютерные томографы

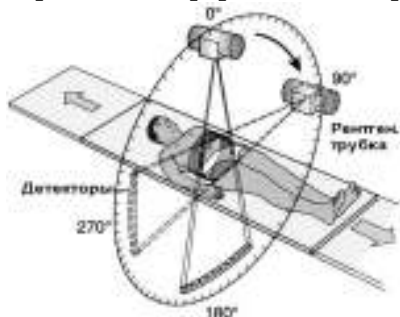
Томограф – рентгенодиагностический аппарат, предназначенный для получения послойных снимков – томограмм. Принцип томографии предусматривает сопряженное перемещение рентгеновской трубки и матрицы детекторов в противоположных друг другу направлениях и строгую параллельность выделяемого слоя в плоскости расположения детектора.



При соблюдении этих условий на рентгеновском изображении чётко фиксируется только участок снимаемой области, расположенный на уровне центра вращения системы излучатель — детектор.

Рис. 2. Компьютерный томограф.

В состав компьютерно-томографической установки входят устройства: 1) для генерации, пространственного формирования и детектирования рентгеновских лучей (блок питания, сканирующее устройство с излучателем, коллиматоры и детекторы, система охлаждения излучателя); 2) для размещения и перемещения пациента (стол-транспортёр, панель управления); 3) для обработки результатов измерения и синтеза изображения (аналого-цифровые преобразователи, компьютер, устройства для хранения информации, контрольно-диагностический пульт); 4) для визу-



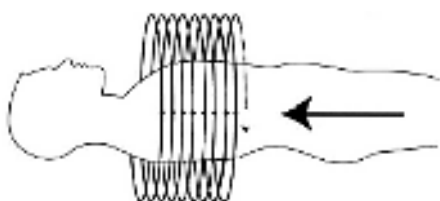
ального контроля и документирования рентгеновских изображений и их анализа (фотокамеры, принтеры, устройства записи информации на сменные носители).

Рис. 3. Получение томограммы пошаговым методом.

Трубка испускает тонкий, коллимированный, веерообразный пучок рентгеновских лучей, перпендикулярный длинной оси тела. Этот пучок может быть достаточно широким и охватывать весь диаметр тела человека. Регулировкой коллимации можно менять диаметр

пятна, например от 1 до 10 мм. Соответственно варьирует и толщина исследуемого среза ткани. Пропускаемый через пациента пучок рентгеновских лучей фиксируется системой специальных детекторов. В качестве детекторов используются либо кристаллы различных химических соединений (например, йодид натрия), либо ионизационные камеры, наполненные сжатым ксеноном. Рентгеновские фотоны генерируют в детекторах электрические сигналы. Фиксируя интенсивность пропущенного излучения можно рассчитать ослабление первичного луча.

Самым простым способом сбора данных является пошаговый способ, включающий стадию накопления данных и стадию позиционирования пациента. На стадии накопления данных (1 с или менее) пациент остаётся неподвижным, а рентгеновская трубка вращается относительно пациента для накопления полного набора проекций в определенном месте сканирования. На стадии позиционирования пациента (более 1 с) данные не накапливаются, а пациент перемещается в следующее положение сбора данных.



Изображение реконструируют по полному набору данных.

Рис. 4. Схема спирального сканирования.

Спиральная томография заключается в одновременном выполнении двух действий: непрерывного вращения источника — рентгеновской трубки, генерирующей излучение, вокруг тела пациента, и непрерывного поступательного движения кушетки с пациентом вдоль продольной оси. В этом случае траектория движения рентгеновской трубки, относительно направления движения стола с телом пациента, имеет форму спирали.

В отличие от пошагового томографа, спиральный томограф вращается непрерывно, не делая пауз. Время исследования при этом намного сокращается. Например, КТ лёгких проводится за 20÷30 секунд. Это облегчает исследование больных, которые не могут длительно задерживать дыхание, долго находиться в аппарате (пациенты с травмами, пациенты в тяжёлом состоянии, больные дети), а также повышает пропускную способность кабинетов. Высокая скорость сканирования позволяет получать более чёткие изображения с меньшими артефактами от физиологических движений. Эта технология улучшила также качество изображений движущихся органов грудной клетки и брюшной полости. Снижение времени облучения делает метод спиральной компьютерной томографии (СКТ) более безопасным для пациентов. При СКТ сканируется весь объект, что позволяет получать изображение любого зафиксированного слоя из отсканированного объёма. СКТ, позволяющая исследовать весь заданный объект при однократной задержке дыхания, исключает возможность выхода патологического очага из сканируемого слоя, что обеспечивает лучшее выявление небольших очаговых образований. Спиральный томограф обладает хорошей разрешающей способностью и позволяет диагностировать заболевания на ранних стадиях, например, обнаруживать опухоли небольших размеров, когда они еще поддаются лечению. Также появилась возможность «видеть» артерии и вены.

Современные компьютерные томографы являются многослойными. Воспринимающее устройство в таких аппаратах представляет собой не одну, а несколько параллельных линеек детекторов, действующих синхронно. Это позволяет в процессе одного оборота рентгеновской трубки получить несколько томограмм. Такие аппараты обеспечивают высокую скорость сканирования, хорошую разрешающую способность, низкую лучевую нагрузку на пациента

Обычно мультиспиральные томографы снабжены четырьмя рядами детекторов, но существуют томографы с 64-мя витками спиралями. В многосрезовых сканерах детекторы расположены в несколько рядов, что обеспечивает одновременное получение нескольких срезов. В многослойной томографии пучок лучей не только расширяется в плоскости рамы, но и отклоняется от неё. Такая геометрия пучка называется конусной. Толщина среза выбирается комбинацией смежных рядов детекторов с помощью коллимирующей системы. Обычно возможен сбор данных одновременно для четырёх срезов толщиной 5 мм, 2.5 мм, 1 мм, или двух срезов толщиной 0,5 мм.

Преимущества мультиспирального томографа перед обычной спиральной КТ: улучшение временного разрешения; улучшение пространственного разрешения; увеличение скорости сканирования; увеличение отношения сигнал/шум; эффективное использование рентгеновской трубки; большая зона анатомического покрытия; уменьшение лучевой нагрузки на пациента.

МСКТ (мультиспиральный компьютерный томограф) с двумя источниками рентгеновского излучения позволяет проводить исследования с высокой скоростью и большим пространственным разрешением (до 0,5 мм) мелких и движущихся структур, таких как коронарные артерии. Метод мультиспиральной компьютерной томографии позволяет быстро в условиях поликлиники оценить состояние коронарных артерий у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе после оперативных вмешательств на сосудах сердца, с выявлением уровня и степени сужения просвета сосудов. При этом качество получаемых изображений не зависит от частоты сердечных сокращений, в связи с чем, не требуется дополнительно принимать лекарственные препараты на этапе подготовки к исследованию.

Лучевая нагрузка при мультиспиральном КТ при сопоставимых объёмах диагностической информации меньше на 30 % по сравнению с обычной спиральной томографией.

Сканер — устройство, осуществляющее сканирование, т.е. исследование объекта, наблюдение за ним или считывание его параметров.

В состав любого КТ-сканера входят блоки: гентри со столом пациента и аппаратурой управления, высоковольтный генератор, вычислительная система, консоль оператора. Рентгеновская трубка с вращающимся анодом имеет малое фокальное пятно, что обеспечивает хорошее разрешение. Она может создавать пульсирующий или непрерывный пучок лучей. Мощность трубки 20÷60 кВт при напряжении 80÷140 кВ. Сила тока на трубке варьируется от 10 до 440 мА, что позволяет добиться оптимального соотношения между качеством изображения (уровнем шума) и дозой облучения пациента. Рентгеновская трубка совместно с системой коллимирова-

ния создает узкий веерообразный пучок лучей, угол расхождения которого составляет $30^{\circ} \div 50^{\circ}$.

Важный элемент компьютерного томографа – гентри. Внутри гентри расположены блоки, обеспечивающие сбор данных: рентгеновская трубка и коллиматоры, детекторы и система сбора данных, контроллер трубки, генератор высоких частот, встроенный микрокомпьютер (регулирующий напряжение и ток на трубке), компьютер, обеспечивающий обмен данными с консолью.

Гентри — подвижная, как правило, кольцевая, часть томографического аппарата, содержащая сканирующее оборудование. Система многопольного ротационного облучения лежащего пациента. Ослабление рентгеновского луча при прохождении через объект регистрируется детекторами, преобразующими регистрируемое рентгеновское излучение в электрические сигналы. Затем эти аналоговые сигналы усиливаются и преобразуются в цифровые импульсы.

Существуют аппараты с двумя рентгеновскими трубками. Потребность в таких томографах связана с тем, что при исследовании сердца (КТ-коронарография) необходимо получение изображений объектов находящихся в постоянном и быстром движении, что требует очень короткого периода сканирования. Конструкторы пытались увеличить скорость вращения трубки, но быстро достигли предела технических возможностей для её увеличения, так как при обороте трубки в 0,33 сек её вес возрастает в 28 раз (перегрузки 28 g). Чтобы получить временное разрешение 100 мс, требуется преодоление перегрузок в 75 g, а это не позволяет прочность конструкции. Использование же двух рентгеновских трубок, расположенных под углом 90° , даёт временное разрешение, равное четверти периода обращения трубки (83 мс при обороте за 0,33 с). Это позволило получать изображения сердца независимо от частоты сокращений. Кроме того, каждая трубка работает в своём режиме (при различных значениях напряжения и тока, кВ и мА), что обеспечивает возможность дифференцирования на изображении близко расположенных объектов различных плотностей. Это важно при диагностике сосудов и образований, находящихся близко от костей. В 2007 г. начат выпуск 320-срезовых компьютеров, которые позволяют наблюдать в реальном времени происходящие в сердце и в головном мозге физиологические процессы. Подобная система сканирует целый орган (сердце, суставы, головной мозг и т.д.) за один оборот рентгеновской трубки, что значительно сокращает время обследования.

В КТ газовый детектор рентгеновского излучения представляет собой ионизационную камеру, заполненную ксеноном или криптоном. Пластины расположены на расстоянии 1,5 мм друг от друга. Эти детекторы обеспечивают высокое разрешение и чувствительность. В сцинтилляционных детекторах используются люминесцентные кристаллы, соединенные с ФЭУ. Недостатками таких детекторов является невозможность их близкого расположения друг к другу и эффект послесвечения. Твёрдотельные детекторы, например, сверхбыстрые керамические датчики, дают превосходное качество изображения.

Основными параметрами детекторов являются:

1. эффективность – характеристика, отражающая способность детекторов обнаруживать фотоны (характеризует способность детектора по-

лучать фотоны и определяет процент фотонов, падающих на детектор и вызывающих сигнал в нём);

2. стабильность – качественная характеристика, отражающая динамическую устойчивость детекторов;

3. время ответа (мкс) – время, затрачиваемое на обнаружение события, восстановление детектора и обнаружение следующего события;

4. динамический диапазон – отношение наибольшего и наименьшего сигналов, способных быть измеренными.

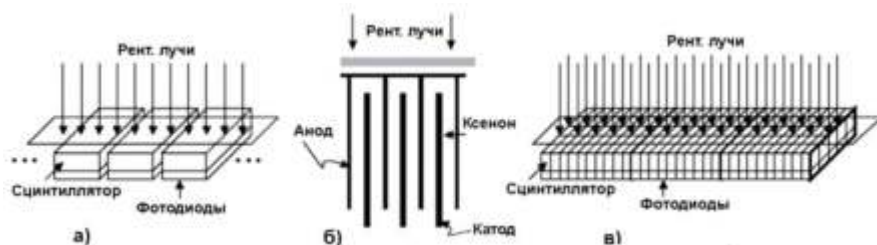


Рис. 5. Матричные детекторы излучения в компьютерных томографах.

Форма пучку рентгеновских лучей задаётся специальными диафрагмами – коллиматорами. Коллиматоры источника расположены непосредственно перед рентгеновской трубкой; они создают пучок параллельных лучей и позволяют снизить дозу воздействия на пациента. Коллиматоры детекторов расположены непосредственно перед детекторами и предназначены для снижения рассеивания излучения и сокращения артефактов изображений. Эти коллиматоры служат для определения толщины среза (ограничения области, рассматриваемой датчиками) и качества профиля среза. Фильтры обеспечивают равномерное распределение фотонов поперек рентгеновского луча и уменьшают суммарную дозу облучения, удаляя более мягкое излучение. Обычно они изготовлены из алюминия, графита или тефлона. Консоль управления столом пациента и гентри используется для контроля горизонтального и вертикального движения стола, позиционирования пациента, наклона гентри относительно вертикальной оси сканера. Блок питания обеспечивает всю систему необходимой электроэнергией, позволяя корректировать методику исследования.

Спиральное сканирование осуществляется гентри с кольцом скольжения, позволяющим трубке и детекторам вращаться непрерывно. Непрерывное накопление данных происходит одновременно с движением пациента через раму. Расстояние перемещения пациента за оборот рамы соответствует скорости движения стола. Поскольку данные накапливаются непрерывно, рабочий цикл в спиральной КТ близок к 100%, а отображение объекта происходит быстрее. Обычно при реконструкции изображений используются алгоритмы интерполяции, способные выделить из всего массива данные, необходимые для построения изображения отдельного среза.

Многосрезовые КТ-сканеры обеспечивают высокое разрешение изображений, позволяя реконструировать результаты измерений в произвольных плоскостях и повысить информационную составляющую проведенного исследования. Например, разрешение томографа *Somatom Sensation 64-slice (Siemens)* составляет 0,24 мм. При этом время одного оборота трубки равно 0,33 с, а скорость движения стола – 87 мм/с. Компь-

ютер осуществляет реконструкцию изображения, решая более 30000 уравнений одновременно. Программное обеспечение для обработки изображений во многом определяет их клиническую производительность и информативность регистрируемых данных.

8.3 Обработка изображений

Компьютерная томография базируется на применении мощных вычислительных методов обработки больших массивов данных. Программное обеспечение позволяет производить предварительную обработку цифрового изображения с целью улучшения его качества (увеличение контраста, подавление шумов, избавление от артефактов и т.п.). На втором этапе осуществляется переход от изображения (рентгенограммы) к выявлению отдельных, интересующих врача органов и новообразований у пациента и постановка диагноза заболевания.

Цифровое КТ-изображение хранится в памяти компьютера в разбитом на отдельные элементы виде. При этом каждому объёмному элементу тела пациента (вокселу) на изображении соответствует отдельный пиксел (рис. 6). Яркость пиксела отражает ослабление рентгеновского излучения данным объёмным элементом. Воксел имеет два размера равные пикселу в плоскости изображения, а третий размер представляет толщину среза КТ скана.

Матрица изображения – совокупность матричных элементов, предпочтительно расположенных в декартовой системе координат.

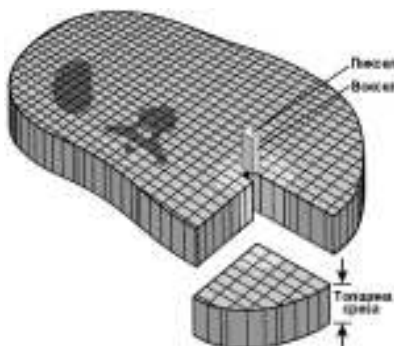
Матричный элемент – наименьшая единица матрицы изображения, которой приписывают определенные положение и размер по отношению к данному элементу объема объекта (вокселу).

Пиксел – матричный элемент в двумерной матрице изображения.

Воксел (объёмный (*volumetric*) и пиксел (*pixel*)) – элемент объёмного изображения (часто – куб), содержащий значение элемента раstra в трёхмерном пространстве. Воксели являются аналогами пикселов для трёхмерного пространства. Размеры воксела определяются размерами соответствующего матричного

элемента, скорректированными с помощью соответствующих масштабных коэффициентов и с учётом системного пространственного разрешения по трём координатам.

Рис. 6. Пикселы КТ-изображения и воксели объекта исследования.



вокселей в этом случае отражают данные с устройства. В компьютерной томографии, например, это – прозрачность тела по шкале Хаунсфилда (КТ единицы), то есть прозрачность для рентгеновских лучей.

Шкала единиц Хаунсфилда (денситометрических показателей, *HU*) – шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой принята за ноль *HU* (при стандартных давлении

и температуре). Используется для визуальной и количественной оценки плотности визуализируемых методом компьютерной томографии структур.

Для некоторого материала X с линейным коэффициентом ослабления μ_x , величина HU определяется по формуле

$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{H2O}}{\mu_{H2O} - \mu_{воздух}} \approx \frac{\mu_x - \mu_{H2O}}{\mu_{H2O}} \tag{1}$$

где μ_{water} и μ_{air} – линейные коэффициенты ослабления для воды и воздуха при стандартных условиях. $HU=-1000$ для воздуха, -120 для жира, 0 – для воды, $+40$ для мягких тканей и выше $+400$ для костей.

Формулу (1) используют для конверсии изображения из исходного в финальное (клиническое) КТ-изображение. При переходе от пикселей к единицам Хаунсфилда и построении изображения $ST(x,y)$ полагают, что $\mu(x,y)$ – коэффициент ослабления, рассчитанный для исходного (до конверсии) пикселя (x,y) ; μ_{H2O} – линейный коэффициент ослабления рентгеновского излучения в воде ($\mu_{H2O}=0,195$ для энергий рентгеновского излучения, типичных для КТ-сканера).

Табл. 1. Плотность различных тканей в единицах Хаунсфилда, HU .

Ткань	Плотность, HU	Ткань	Плотность, HU
Кость, в среднем	+ 1000	Серое вещество мозга	+20÷40
Свернувшаяся кровь	+55÷75	Кровь	+13÷18
Селезенка	+50÷70	Спинномозговая жидкость	+ 15
Печень	+40÷70	Опухоль	+5÷35
Поджелудочная железа	+40÷60	Желчный пузырь	+5÷30
Почка	+40÷60	Вода	0
Аорта	+35÷50	Орбитальная клетчатка	-25
Мышцы	+35÷50	Жир	-100
Белое вещество мозга	-36÷46	Лёгкие	-150÷400
Мозжечок	+30	Воздух	-1000

Диапазон единиц шкалы HU , соответствующих степени ослабления рентгеновского излучения анатомическими структурами организма, составляет от -1024 до $+3071$, т. е. 4096 чисел ослабления. Средний показатель в шкале Хаунсфилда ($HU=0$) соответствует плотности воды, отрицательные величины шкалы – воздуху и жировой ткани, положительные – мягким тканям, костной ткани и более плотному веществу (металл).

Компьютерная обработка изображения позволяет различать более ста степеней изменения плотности исследуемых тканей от нуля для воды до ста и более – для костей, что даёт возможность дифференцировать различия нормальных и патологических участков тканей в пределах 0,5÷1%, т.е. в 20÷30 раз больше, чем на обычных рентгенограммах.

Изображения с большого количества рентгеновских снимков под разными углами (порядка 100÷200 снимков) обрабатываются, и создаётся трехмерный массив плотностей различных участков тканей исследуемого органа. Этот массив представляет собой «объёмную картину», элементом которой является воксел.

Первый, предварительный этап компьютерной обработки изображений осуществляется во время сбора информации, т.е. в момент получения самого изображения. С этой целью выполняется коррекция изображения, устраняются неисправности детекторов излучения, корректируются

физиологические факторы, ухудшающие изображение. Затем при компьютерной коррекции изображения проводят его сглаживание, т.е. выравнивание неоднородностей, контрастирование органов путём отсечки фона, раскрашивание отдельных участков изображения. Чтобы улучшить выявление патологических очагов в органе, создают изосчётные кривые, т.е. линии, соединяющие точки изображения с одинаковой оптической плотностью (изодозы), строят профилограммы, показывающие распределение поглощенной дозы вдоль произвольно выбранной линии.

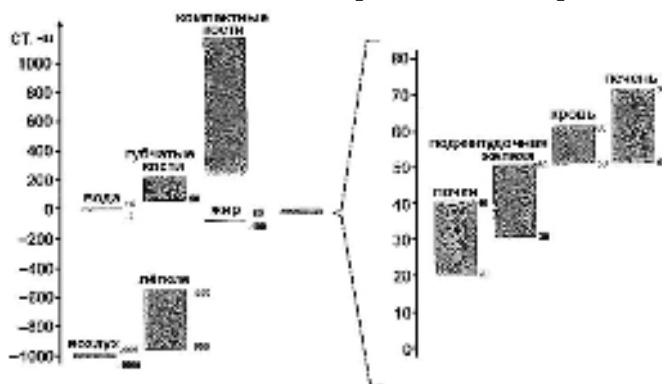


Рис. 7. Шкала Хансфилда. Величина CT – линейный коэффициент ослабления излучения в ткани в каждом объёмном элементе отнесённый к μ для воды.

Выявление зон интереса – важный этап обработки изображений на компьютере. Зоной интереса может быть весь орган или его часть. На одном изображении может быть несколько зон интереса, например, участок органа, окружающие его ткани, магистральные сосуды. Форму размеры и число зон интереса выбирает сам врач в зависимости от задач диагностики. Современные программы позволяют осуществлять автоматизированное разделение медицинских изображений на норму и патологию.

Качество полученного изображения определяется такими факторами, как пространственное разрешение, контрастность, шумы, пространственная однородность, линейность и наличие артефактов. Эти критерии рассмотрены в предыдущей главе, они вполне применимы к изображениям, получаемым в КТ. Коротко остановимся лишь на специфике КТ.

Возможность достоверной реконструкции дозового поля (и, следовательно, структуры объекта диагностики) зависит от режима проведения томографии. Качество изображения определяется правильностью выбора таких параметров, как коллимация излучения, напряжение на рентгеновской трубке, сила тока и др. Например, изображение, снятое при напряжении 80 кВ более зашумлённое, чем снятое при 140 кВ. Учитывая, что с повышением напряжения повышается проникающая способность излучения, при диагностике полных пациентов следует использовать более жёсткое излучение. Поскольку, уровень шума в изображении с ростом силы тока уменьшается, при исследовании объектов с высокой плотностью используют большие токи. При исследовании мягких тканей ток уменьшают, чем снижают дозу.

При реконструкции неоднородной среды существенное значение имеет ширина полосы сканирования (инкремент реконструкции) и степень перекрытия полос. Рис. 8 демонстрирует влияние величины инкремента на качество реконструкции (в данном случае – на обнаружение патологического очага, размеры которого сравнимы с толщиной среза). Толщина аксиальных срезов, из которых построены обе реконструкции, одинакова и

равна 5 мм. При сканировании с инкрементом 5 мм очаг не выявляется, при сканировании с инкрементом 1 мм, изображение гораздо качественнее, оно практически не страдает от ступенчатого артефакта. Поэтому качественную реконструкцию можно получить из толстых срезов (здесь 5 мм) с маленьким интервалом реконструкции (1 мм).

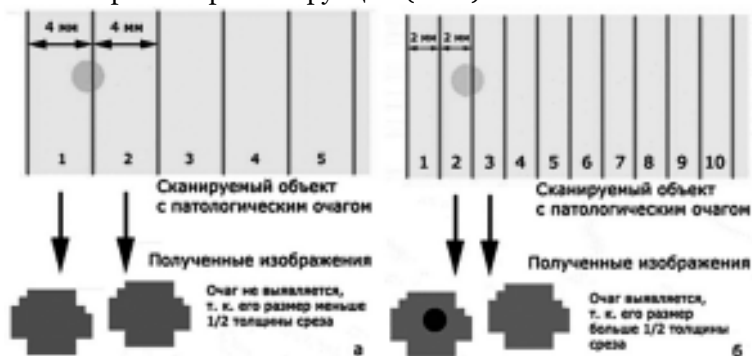


Рис. 8. Влияние толщины среза на выявление мелких очагов: а — при толщине среза 4 мм очаг диаметром 1,8 мм не выявляется из-за эффекта усреднения; б — при толщине среза 2 мм очаг выявляется.

При неоптимальном сканировании качество изображения неудовлетворительное из-за выраженного муара, т. е. нежелательных визуальных эффектов («рябь» на чёрном фоне). Для ликвидации муара в процессе сканирования задействуют специальные программы.

Компьютерный томограф обладает двумя видами разрешающей способности: пространственной и по перепаду плотности тканей. Первый тип определяется размером клетки матрицы детекторов (обычно — 1,5x1,5 мм), второй равен 5 ед. Хаунсфилда. (0,5%). Обычная рентгенография позволяет уловить минимальную разницу по плотности между соседними участками в 10÷20%. Однако при очень значительном перепаде плотностей рядом расположенных структур возникают специфические для данного метода условия, снижающие его разрешающую способность, так как при построении изображения в этих случаях происходит математическое усреднение и при этом очаги небольших размеров могут быть не обнаружены. Чаще это происходит при небольших зонах пониженной плотности, расположенных вблизи массивных костных структур. Важным условием для обеспечения проведения компьютерной томографии является неподвижное положение пациента. Движение пациента во время исследования приводит к возникновению артефактов — наводок: полос тёмного цвета от образований с низким коэффициентом поглощения (воздух) и белых полос от структур с высокой плотностью (кость, металлические хирургические клипсы), что также снижает диагностические возможности.

При реконструкции изображений в компьютерной томографии возникают многочисленные артефакты, под которыми подразумевают любое несоответствие между КТ-числами реконструированного изображения и истинными коэффициентами ослабления объекта. Технология реконструкции изображения такова, что измерения на всех детекторах суммируются, поэтому на изображениях проявляются любые ошибки измерений. Ошибки реконструкции могут быть вызваны как недостатком данных, так

и наличием различных шумов. Артефакты могут проявляться в виде полос (ошибка в отдельном измерении), затемнений (постепенное отклонение группы каналов), колец (ошибки калибровки отдельного детектора), искажений (спиральная реконструкция). Основными причинами появления артефактов являются физические процессы, участвующие в сборе данных; факторы, связанные с пациентом (в основном – с его движением); неисправность аппаратуры; спиральное или многослойное сканирование.

Существенно повысить информативность полученных при компьютерной томографии данных позволяет использование различных методов трёхмерной реконструкции, которые дают наглядную картину пространственного расположения структур, повышают распознавание диагностически значимых деталей, полезны при планировании хирургических операций. Вместе с тем, структуры, имеющие высокую плотность, могут скрыть другие структуры с равной или меньшей плотностью (например, кости черепа экранируют сосуды мозга). Решением проблемы является процедура удаления математическими методами внешних слоев с более высокой плотностью, позволяющая получить реконструкцию интересующих внутренних структур.

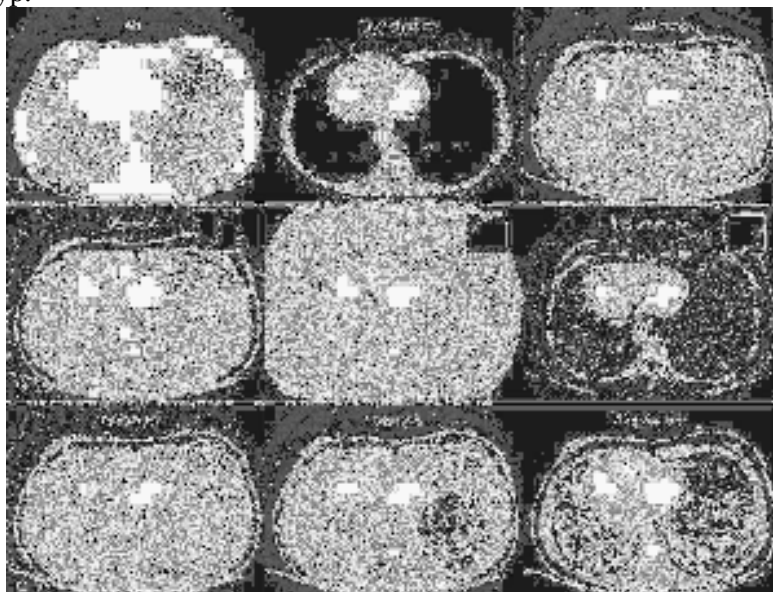


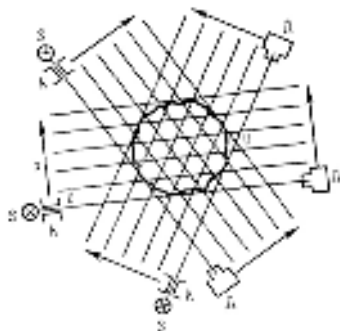
Рис. 9. Иллюстрация применения различных компьютерных методов изменения контрастности томографического изображения.

8.4 Интерпретация результатов компьютерной томографии

Коротко остановимся на методах реконструкции изображений в компьютерной томографии.

Поперечная томография — метод визуализации в целях диагностики, при котором трехмерный объект условно разрезается физическими методами, например с помощью коллимации излучения, на упорядоченную совокупность поперечных срезов объекта, рассматриваемых как двумерные и независимые друг от друга. Поперечные плоскости изображения перпендикулярны к системной оси.

В томографии ставится математическая задача восстановления внутренней структуры объекта по его проекциям (цифровым снимкам объекта, сделанным с разных точек). Решение поставленной задачи сводится к поиску преобразования, обратного преобразованию И. Радона. При этом решается система операторных уравнений 1-го рода. Такие задачи относятся к некорректно поставленным. Для нахождения их приближенных решений используют методы регуляризации, позволяющие учитывать дополнительную информацию о решаемой задаче (например, о гладкости функций). Реконструкция изображения существенно повышает информативность данных из-за наглядности пространственного расположения исследуемых тканей.



Вычислительная диагностика – определение количественных или качественных характеристик x различных материальных объектов по измеренной косвенной информации о них $y=Ax$.

Рис. 10. Иллюстрация к обработке результатов рентгеновской компьютерной томографии.

Основная задача вычислений – выбор лучшего в каком-то смысле алгоритма. Для компьютерной томографии критерием отбора алгоритмов является качество изображения.

Основные вычислительные алгоритмы делятся на два класса: аналитические и итерационные. Аналитические методы основаны на точных математических решениях уравнений восстановления изображения. В основе большинства из них используются аппарат преобразования Фурье и преобразования И. Радона. При этом задачи КТ сводятся к задачам интегральной геометрии, понимаемой в смысле Радона-Хелгасона.



Рис. 11. Одномерная параллельная проекция двумерного среза трёхмерного объекта.

Итерационные методы восстановления изображения используют аппроксимацию восстанавливаемого объекта массивом ячеек равной плотности, представляющих собой неизвестные величины, свя-

занные системой линейных алгебраических уравнений, свободными членами которых являются отсчёты на проекции. Решаются системы уравнений итерационными методами. Трудоёмкость компьютерной обработки зависит от способа получения рентгенограммы. Так алгоритм программы для параллельной схемы сканирования относительно прост, но реконструкция занимает много времени. При веерном сканировании расчёты производятся намного быстрее, но алгоритм достаточно сложен.

Схема одного из вариантов компьютерной томографии приведена на рис. 10. Узкий пучок рентгеновского излучения от источника S , сформированный коллиматором K , просвечивает объект O , после чего регистрируется детектором D . При синхронном перемещении источника и детектора

вдоль некоторого направления осуществляется последовательное сканирование всех участков объекта, причём связь зарегистрированной детектором интенсивности излучения J с линейным коэффициентом поглощения μ среды объекта имеет вид интегрального уравнения:

$$J(x) = J_0 \exp \left[- \int_l \mu(x, l) dl \right], \quad (2)$$

где J_0 - плотность потока рентгеновского излучения на входе в изучаемый объект, dl -элемент пути поглощения вдоль луча l , соответствующего направлению сканирования. Измерения повторяются для нескольких направлений сканирования относительно объекта.

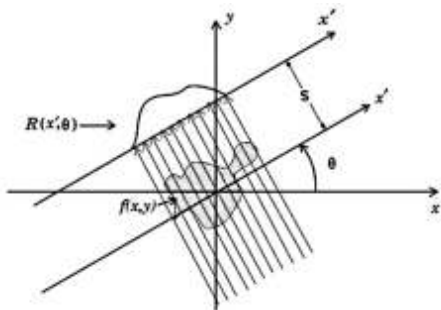


Рис. 12. Построение преобразования Радона (параллельный пучок рентгеновского излучения, падающий на изучаемый объект под углом θ).

Поскольку μ существенно зависит от энергии рентгеновского излучения, то закон поглощения радиации выражается формулой:

$$J = \int J_0(E) \exp \left[- \int \mu(x, y, E) ds \right] dE \quad (3)$$

Поскольку при прохождении рентгеновского излучения через тело пациента его энергетический спектр изменяется (увеличивается вклад высоких энергий), то измеренный коэффициент поглощения:

$$\mu \approx \frac{\int \mu(E) J(E) dE}{\int J(E) dE}. \quad (4)$$

Регистрируемые детектором данные – результат взаимодействия рентгеновского излучения и вещества, из которого состоит исследуемый объект. При прохождении через объект энергия фотонов уменьшается из-за действия фотоэлектрического эффекта (поглощения) и эффекта Комптона (рассеивания). Компьютерная программа восстанавливает распределения $\mu(x, y)$, а, следовательно, плотности и состава вещества по объёму объекта. Синтезируя картину распределения плотности тканей объекта в различных сечениях, устанавливают границы здоровых и поражённых участков, когда прямая диагностика затруднена или вообще невозможна.

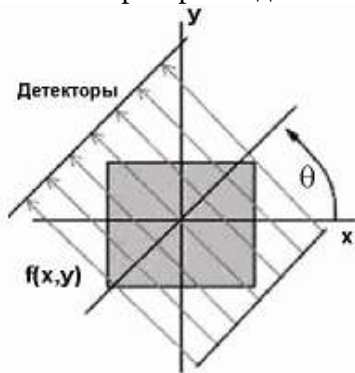


Рис. 13. Параллельно-лучевая проекция с углом поворота θ .

Томограф «разрезает» трёхмерный изучаемый объект на двумерные слои («срезы»), информацию о каждом из которых компьютер трансформирует в одномерную проекцию (рис. 11).

В наиболее известном алгоритме реконструкции изображения используется преобразование Радона.

Преобразование Радона — интегральное преобразование функции многих переменных, родственное преобразованию Фурье. Впервые введено в работе австрийского математика Иоганна Радона (1917). Важнейшее свойство преобразования Радона — обратимость, то есть возможность восстановления исходной функции по её преобразованию Радона.

Проекция — преобразование трехмерного объекта в его двумерное изображение или двумерного объекта в его одномерное изображение путем интегрирования соответствующей физической величины по направлению проекционного луча. Этот процесс математически описывается линейными интегралами в направлении проекции (вдоль линии отклика) и называется преобразованием Радона.

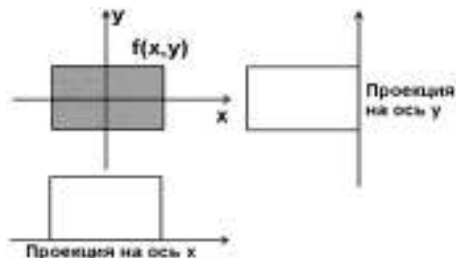


Рис. 14. Горизонтальная и вертикальная проекции некоторой простой функции.

Рассмотрение алгоритма построения преобразования Радона начнём со случая освещения объекта пакетом параллельных рентгеновских лучей, каждый из которых падает на объект под заданным на-

правлением (угол θ). Компьютерная программа строит 1D-проекцию среза (пример такой проекции показан на рис.11) и интегрирует её (находит площадь под кривой). С этой целью вычисляется матрица проекций изображения вдоль заданных направлений. Проекция двумерной функции $f(x, y)$ равна интегралу вдоль указанной линии. Для нахождения функции Радона вычисляют проекции изображения на оси, которые задаются углами в градусах относительно горизонтали против часовой стрелки.

На рис.13 показана проекция некоторой фигуры под указанным углом. В качестве примера на рис. 14 показаны горизонтальные и вертикальные проекции для простой двумерной функции, а на рис. 15 продемонстрирован простой пример преобразования Радона.

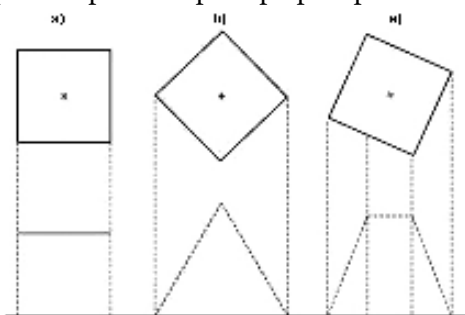


Рис. 15. Геометрия преобразования И.Радона квадрата: проекции под разными углами $\theta=90^\circ$ (а), 135° (б) и $157,5^\circ$ (в).

Если $f(x, y)$ — функция двух действительных переменных, определённая на всей плоскости и достаточно быстро убывающая на бесконечности, то двумерным преобразованием Радона функции $f(x, y)$ будет её проекция на ось x' , пред-

ставляющая собой линейный интеграл:

$$R(x', \theta) = R(s, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x' \cos \theta - y' \sin \theta, x' \sin \theta + y' \cos \theta) dy' \quad (5)$$

где

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \theta & \sin \theta \\ -\sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad (6).$$

Поскольку рентгеновские лучи распространяются в изучаемом объекте прямолинейно вдоль прямой линии, определяемой уравнением

$$x \cos \theta - y \sin \theta - s = 0, \quad (7)$$

где s – расстояние от начала координат до соответствующего луча, на который осуществляется проекция. То уравнение (5) можно переписать в виде:

$$R(s, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(s \cos \theta - y' \sin \theta, s \sin \theta + y' \cos \theta) dy' \quad (8)$$

где связь между исходной системой координат $\{x, y\}$ и повернутой на угол θ системой координат $\{x', y'\}$ определяется соотношениями

$$x = x' \cos \theta - y' \sin \theta; \quad y = x' \sin \theta + y' \cos \theta.$$

Напомним, что оси x' и y' задаются поворотом на угол θ против часовой стрелки.

Если воспользоваться δ -функцией Дирака (векторное представление), то преобразование Радона примет вид:

$$R(s, \vec{n}) = \int \delta(\vec{n} \vec{r} - s) f(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (9)$$

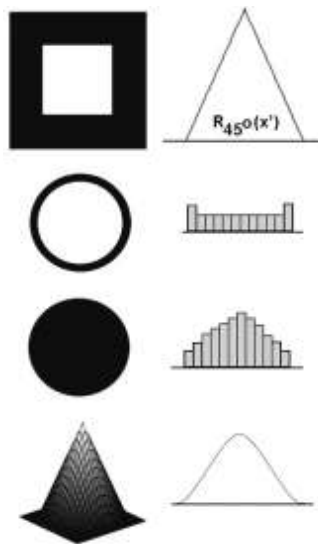
где $\vec{r} = (x, y)$ – радиус-вектор из начала координат, $d\vec{r} = dx dy$ – двумерный элемент объёма, $\vec{n} = (\cos \theta, \sin \theta)$ – единичный вектор.

Уравнение (9) часто записывают в виде:

$$R(s, \theta) = \iint f(x, y) \delta(x \sin \theta - y \cos \theta - s) dx dy \quad (10)$$

Преобразование Радона имеет простой геометрический смысл – это интеграл от функции вдоль прямой, перпендикулярной вектору $\vec{n} = (\cos \alpha, \sin \alpha)$ и проходящей на расстоянии $s = x'$ (измеренного вдоль вектора $\vec{n}$, с соответствующим знаком) от начала координат.

Рис. 16. Объект простой формы (слева) и его проекция (справа), полученная при падении параллельно падающего под определённым углом.



Подобное интегрирование можно рассматривать как некоторое преобразование, которое для функции $f(x, y)$ на плоскости $\{x, y\}$ ставит в соответствие $R(s, \theta)$ на множестве всех прямых. Эта трансформация представляет собой преобразованием Радона. Функцию $R(s, \theta)$ называют образом функции $f(x, y)$ в пространстве Радона.

До сих пор мы рассматривали проекции, снятые под одним фиксированным углом. При реконструкции изображения используются проекции, снятые под всеми возможными углами. Такое трёхмерное представление сигналов называется синограммой (термин синограмма происходит от слова синус, поскольку рисунок синограммы имеет волнообразную структуру).

Синограмма – двумерное представление всех одномерных проекций среза объекта как функции проекционного угла. Проекционный угол отображается по ординате, линейная координата проекции – по абсциссе.

Простейшим объектом является точка (рис. 17). С помощью уравнения (5) легко показать, что при вращении в одной плоскости кривая $s(\theta) = x'(\theta)$ опишет синусоиду, задаваемую уравнением:

$$s = r \cos(\theta - \phi), \quad (11)$$

где r – амплитуда, а ϕ – сдвиг фазы волны для точки, отстоящей от абсциссы на расстоянии s , относительно волны, описываемой той же точкой, но расположенной на абсциссе $s = 0$.

Если плоскость не одна, а множество, то проекции точки опишут трёхмерную синограмму (трёхмерное преобразование Радона) вид которой представлен на рис. 17.

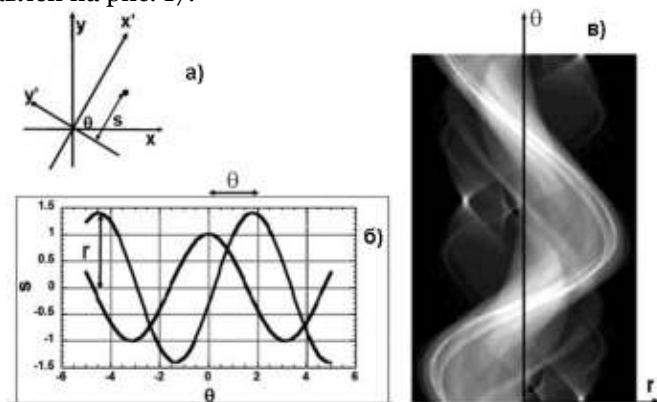


Рис. 17. Преобразование Радона: а – расположение точечного объекта в декартовых координатах; б – зависимость проекции точки от угла проекции; в – синограмма точки.

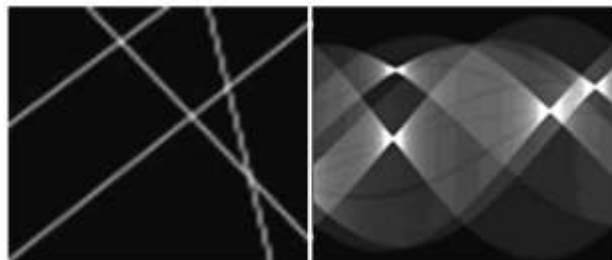


Рис. 18. Несколько прямых линий (слева) и их синограмма (справа).

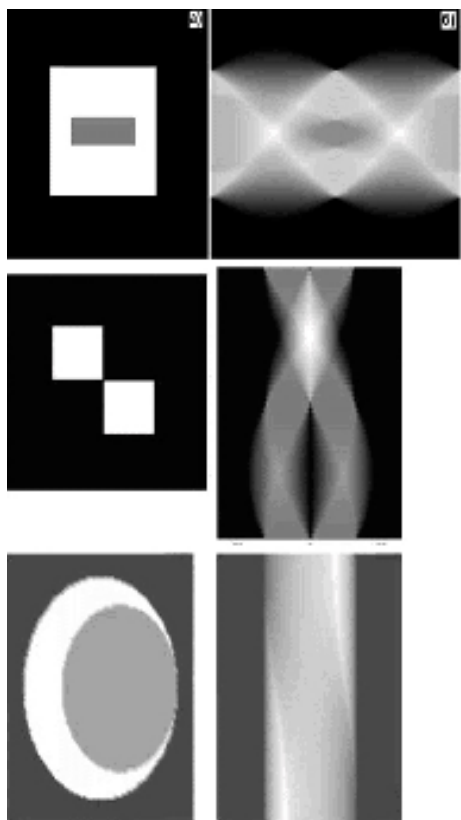
На рис. 18 в качестве примера показана синограмма прямых линий, а на рис. 19 – синограммы (преобразования Радона) фигур

простой геометрической формы.

Если известна геометрическая форма объекта, то синограмму найти достаточно просто: это – прямая, корректно поставленная задача. Однако, в компьютерной томографии форма объекта как раз и неизвестна – именно её и нужно найти по выданной томографом синограмме. Это уже некорректно поставленная задача, вообще говоря, не имеющая точного решения (методы регуляризации позволяют найти приближенное решение).

Таким образом, в томографии ставится математическая задача поиска неизвестной функции $f(x, y)$ по известной функции $R(s, \theta)$, являющаяся образом функции $f(x, y)$ в пространстве Радона. Решение поставленной задачи сводится к поиску преобразования, обратного преобразованию Радона.

Для реконструкции изображения из синограммы, к ней применяют обратное преобразование Радона. Известно много способов обратного преобразования, но основными



являются метод построения обратных проекций и метод Фурье. Алгоритм суммирования обратных проекций похож на прямое преобразование Радона за исключением того, что теперь линейные интегралы руют обратно на плоскости, щиеся под различными углами к падающему излучению. Второй метод использует фундаментальную связь между n -мерным преобразованием Фурье и преобразованием Радона: для того, чтобы осуществить n -мерное преобразование Фурье функции, необходимо сначала выполнить ее преобразование Радона, а затем осуществить одномерное преобразование Фурье проекции по её радиальной переменной.

Рис. 19. Геометрические фигуры (слева) и их синограммы (справа).

Двумерная реконструкция — метод реконструкции, при котором информация сначала преобразуется в синограммы, являющиеся информацией о проекции поперечных срезов, рассматриваемых независимыми один от друго-

го и перпендикулярными к системной оси. Информация реконструируется методами двумерного преобразования: каждый срез реконструируется из синограммы независимо от информации об остальных срезах.

Трёхмерная реконструкция — метод реконструкции, не требующий, чтобы линии отклика были перпендикулярны к системной оси. Поэтому линия отклика может проходить через несколько поперечных срезов. Здесь поперечные срезы не могут быть реконструированы независимо друг от друга — каждый срез должен быть реконструирован с использованием полного набора трёхмерных данных.

Обработка результатов состоит из нескольких стадий (рис. 20 и 21). Полученный на томографе набор изображений, снятых под разными углами, поступает в компьютер, где с помощью преобразования Радона превращается в трёхмерную синограмму. Синограмму подвергают математическому фильтрованию с целью улучшения качества изображения (увеличение контраста, подавление шумов) и удаления возможных артефактов. Рис. 20 иллюстрируют основные этапы обработки томографической информации.

В рентгеновской томографии $f(x,y)=\mu(x,y)$, где $\mu(x,y)$ — коэффициент поглощения фотонов в биологической ткани.

В этом случае преобразование Радона принимает вид:

$$R(s, \theta) = -\ln \frac{J(s, \theta)}{J_0} = \int_{-\infty}^{\infty} \mu_{\theta}(s, y') dy' \quad (12)$$

где J_0 – плотность потока рентгеновского излучения на входе в изучаемый объект, $J(s, \theta)$ – плотность потока на выходе из него.

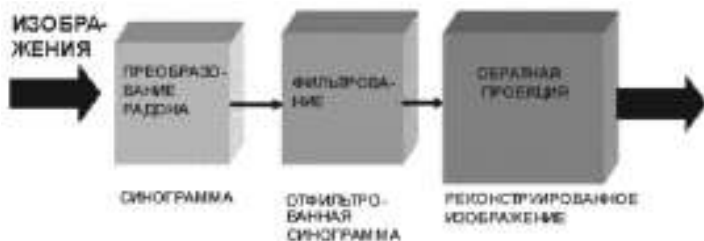


Рис. 20. Основные этапы вычислительной обработки томограмм.

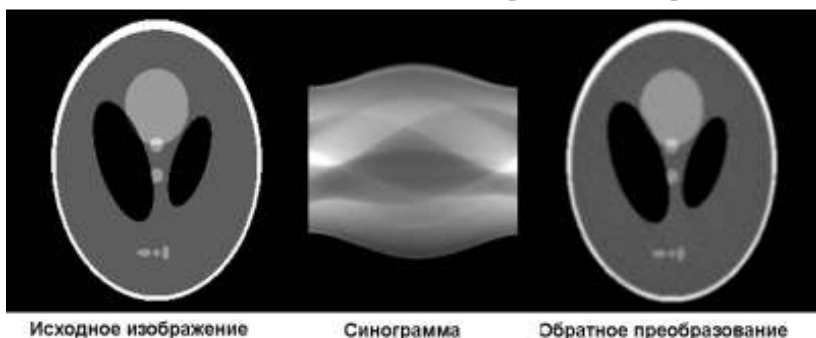


Рис. 21. Пример прямого и обратного преобразования Радона.

Задача расчетов – нахождение неизвестной функции $\mu(x, y)$ по известной функции $R(s, \theta)$. Её решение сводится к отысканию обратного преобразования Радона.

В развёрнутой форме уравнение (12) имеет вид:

$$\begin{aligned} R(s, \theta) &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \mu(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - s) dx dy = \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \mu(x' \cos \theta - y' \sin \theta, x' \sin \theta + y' \cos \theta) \delta(x' - s) dx' dy' = \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \mu(s \cos \theta - y' \sin \theta + y' \cos \theta) dy'. \end{aligned} \quad (13)$$

Используя обратное преобразование Радона, уравнение (13) решают относительно величины $\mu(x, y)$:

$$\mu(x, y) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{\infty} d\theta \int_{-\infty}^{\infty} D(s, \theta) \delta[x \cos \theta + y \sin \theta - s] ds \quad (14)$$

$$D(s, \theta) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega s} |\omega| d\omega \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\omega \xi} R(\xi, \theta) d\xi = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{R_{\xi}(\xi, \theta)}{s - \xi} d\xi \quad (15)$$

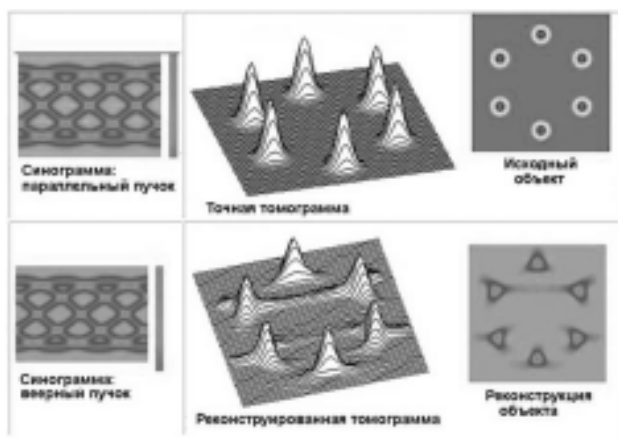
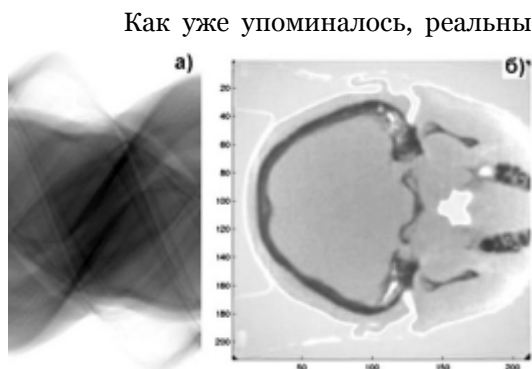


Рис. 22. Пример реконструкции 2D изображения. Представлен исходный объект с неоднородностями, рассеивающими излучение, синограммы для различных режимов томографии (параллельный пучок и веерное облучение) реконструированная томограмма и изображение восстановленного объекта. Видно, что восстановление прошло почти точно, но расчётный алгоритм вносит свои шумы и погрешности формы.



Как уже упоминалось, реальные рентгенограммы являются в той или иной степени зашумленными. Расчётные алгоритмы также генерируют шумы. Для борьбы с ними используются различные цифровые фильтры.

Рис. 23. Пример отфильтрованной обратной проекции, примененной к медицинским данным: а – синограмма исходного изображения, б – изображение после удаления шумов.

На рис. 23 и 24 представлены примеры реконструкции реальных медицинских объектов.

8.5 Контрастные вещества в компьютерной томографии

Как уже упоминалось в предыдущей главе, при просвечивающей диагностике внутренних органов используются рентгеновские контрастирующие средства, РКС. Подобные вещества также широко применяются в компьютерной томографии. Более того, КТ-диагностика потребовала разработки новых препаратов и расширила область их применения.

В 1953 г. синтезирован "Урографин" (натриевая соль 3,5-бис(ацетиламидо)-2,4,6-трийодбензойной кислоты), которое благодаря высокой рентгено-контрастности и отличной переносимости оказалось полезным для рентгеновской ангиографии и урографии. В 80-х годах успехи в области получения цифрового изображения способствовали внедрению нового метода диагностики — цифровой субтракционной ангиографии, в основе которой лежит использование рентгеноконтрастных средств, при-

чём изображение без контрастного средства вычитается из изображения, получаемого с помощью контрастного средства.



Рис. 24. Реконструкция синограммы, полученной при компьютерной томографии брюшной полости человека. Видны такие органы как печень, почки и позвоночный столб.

В 1968 г. радиолог Т. Алмен предложил неионные контрастные средства. Благодаря их химической структуре эти водорастворимые производные трийодбензойной кислоты не диссоциируют в водных растворах. Они не несут электрического заряда и в растворенной форме создают существенно более низкое осмотическое давление, чем ионные мономерные контрастные средства. При этом значительно повышается толерантность, особенно при проведении ангиографии периферических сосудов и сердца.



Рис. 25. Компьютерная томограмма брюшной полости. Метастазы злокачественной опухоли в печени (указаны стрелками).

КТ потребовала использования высоких доз контрастного средства и высокой скорости его выведения. Поэтому неионные контрастные средства благодаря их лучшей переносимости быстро вошли в практику. Концерн Шеринг в 1985 г. начал выпуск неионного контрастного препарата «Ультравист» (йопромид, 1-N,3-N-бис (2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трийод-5-(2-метоксиацетидамидо)-1-N-метилбензол-1,3-дикарбоксамид)). Йопромид хорошо растворим в воде, что позволяет использовать более концентрированные растворы по сравнению с другими неионными контрастными препаратами увеличив тем самым диагностическую эффективность. Этот препарат используется для диагностики заболеваний сосудов сердца и головного мозга.

КТ-ангиография позволяет получить послойную серию изображений кровеносных сосудов; на основе полученных данных посредством компьютерной обработки с 3D-реконструкцией строится трёхмерная модель кровеносной системы. Методика требует контрастирования, которое достигается путём инъекции в вену локтевого сгиба 120 мл йопромидида с объёмной скоростью 4 мл/с. "Ультравист" применяется также при проведении компьютерной томографии органов брюшной полости, урографии и мие-

лографии. КТ позволяет оценить прохождение крови через ткани организма, в частности: перфузию головного мозга и перфузию печени.

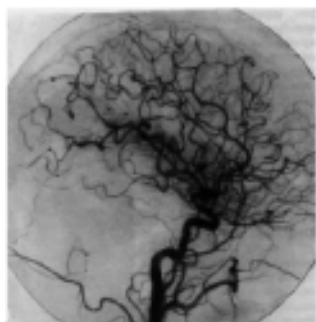
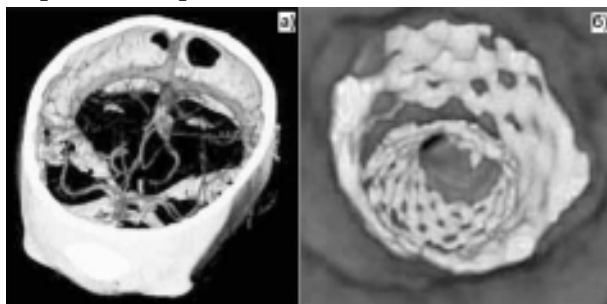


Рис. 26. Томограмма артерий головного мозга.

Существует следующая классификация рентгеноконтрастных соединений: рентгенонегативные: кислород, закись азота, углекислый газ, гелий; рентгенопозитивные: сульфат бария; йодсодержащие циклические стеараты и йодированные масла: йодолипол, этиодол и др.; монойодзамещенные: этиотраст, миодил, пантопак; дийодзамещенные: пропилйодон; трийодзамещенные ионные; неионные: метризамид, йопамидол, йогексол, йотрол.

К рентгеноконтрастным средствам предъявляются следующие требования: высокая контрастность (чем выше контрастность, тем большая эффективность РКС); высокая водорастворимость (РКС должно быть легко растворимо в воде и смешиваться с жидкостями организма); низкая токсичность (является важным критерием, т. к. вводится массивная доза РКС, а заболевания, при которых они применяются, отличаются тяжестью); фармакологическая инертность (РКС не должны утяжелять состояние больных); быстрое и полное выделение РКС из организма (сразу же после проведения рентгенологического исследования РКС должно выделиться из



организма без какого-либо дискомфорта для больного).

Рис. 27. Компьютерная томография сосудов: а — внутренность сосудистого стента; б — сосуды основания черепа в трехмерном изображении.

Применение методов контрастирования по-

зволило многократно повысить диагностическую эффективность компьютерной томографии

8.6 Применение компьютерной томографии

Главным преимуществом компьютерных томографов является их способность чётко различать здоровые и пораженные ткани даже при минимальной разнице в поглощении лучей.

Компьютерная томография на сегодняшний день — стандартный метод диагностики заболеваний головного мозга, позвоночника и спинного мозга, лёгких и средостения, печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, аорты и лёгочной артерии и ряда других органов. С помощью КТ можно исследовать практически любой орган — от мозга до костей. Часто компьютерную томографию используют для уточнения патологий, выявленных другими методами. Например, при гайморите сначала делают рентгенографию придаточных пазух носа, а затем для уточнения диагноза — проводят компьютерную томографию носа. В отличие от обычного рент-

геновского исследования, на котором лучше всего видны кости и воздухоносные структуры (лёгкие), на КТ отлично видны и мягкие ткани (мозг, печень, и т.д.). С появлением мультиспиральных томографов появилась возможность проводить компьютерную томографию сердца, сосудов, бронхов, кишечника. КТ в стоматологии предназначена для детального исследования зубных рядов и отделов челюстно-лицевой области, и необходима при планировании хирургических вмешательств при стоматологическом лечении.

Компьютерная томография даёт возможность точно установить локализацию и распространенность патологического процесса, оценить результаты лечения, а также проводить топометрию при планировании лучевой терапии, осуществлять прицельные пункции, биопсии, дренирования.

Рентгеновская КТ любой области не проводится при массе тела больного более 150 кг, его неадекватном поведении, наличии гипсовой повязки или металлической ортопедической конструкции в исследуемой области, клаустрофобии (боязни замкнутых пространств) и беременности.

Показаниями к проведению рентгеновской компьютерной томографии головного мозга являются: черепно-мозговая травма, эпилептические припадки, нарушения мозгового кровообращения, поражения центральной нервной системы, повышение внутричерепного давления, метастазирование в головной мозг, воспалительные заболевания головного мозга (менингиты, энцефалиты), оценка эффективности лечения и др.



КТ спинного мозга назначается при травме позвоночника, подозрении на метастазы злокачественных новообразований, при наличии симптомов поражения спинного мозга, для оценки эффективности лечения. КТ грудной клетки применяется при появлении признаков опухолей лёгких, плевры и грудной стенки или при подозрении на наличие метастаз, при травмах грудной клетки.

Рис. 28. Рентгеновская томограмма головного мозга.

КТ печени проводится при подозрении на опухоль в печени, на цирроз, абсцесс, кисты, а также при появлении желтухи, при увеличении печени, травмах. КТ селезёнки показана при увеличении её размеров, подозрении на наличие гнойника, опухолевого поражения, инфаркта селезёнки и кровоизлияния. КТ почек проводится при подозрении на опухоли и пороки развития. Показаниями КТ мочевого пузыря, предстательной железы и матки являются травмы таза, опухолевые заболевания перечисленных органов, необходимость оценки состояния лимфатических узлов малого таза.

Компьютерные томографы обеспечивают хирурга серией предоперационных снимков высокого разрешения с последующей 3D-реконструкцией анатомии пациента. Но у КТ-исследований, проводимых с помощью стационарных томографов, есть недостаток – эти аппараты не могут использоваться интраоперационно. Поскольку при операциях на позвоночнике положение пациента на операционном столе (на животе) отли-

чается от его положения во время сканирования (на спине), исследования, выполненные предоперационно, оказываются неточными из-за разницы в положении анатомических структур пациента на операционном столе и на снимках. При хирургическом вмешательстве такая разница может привести к травме пациента или вынудить хирурга использовать дополнительные средства интраоперационного рентген-контроля – т.е. подвергать себя и пациента дополнительной лучевой нагрузке. Для преодоления этого недостатка были созданы томографы, позволяющие получать изображения непосредственно в ходе хирургической операции.

Поскольку дети более чувствительны к радиации, то назначать компьютерную томографию (КТ исследования) детям можно только в том случае, когда это абсолютно необходимо. Абсолютных противопоказаний к компьютерной томографии (КТ) нет. Относительные противопоказания к компьютерной томографии (КТ): беременность и младший детский возраст, что связано с лучевой нагрузкой. Показания к компьютерной томографии (КТ) определяет лечащий врач совместно с врачом-рентгенологом, проводящим исследование. Исследование внутренних органов по программе скрининга (доклинического выявления скрытых заболеваний) можно проходить без направления лечащего врача. В этом случае врач-рентгенолог определяет противопоказания, если таковые имеются.

Всегда существует небольшой риск развития рака от чрезмерного облучения. Однако возможность точной диагностики перевешивает этот минимальный риск. Эффективная лучевая нагрузка при компьютерной томографии (КТ) составляет $2\div 10$ мЗв, которая соответствует дозе, которую, в среднем, получает человек от фонового излучения за $3\div 5$ лет. Правда, некоторые виды диагностики требуют доз 80 мЗв (традиционное рентгеновское исследование оперирует дозами $0,01\div 0,15$ мГр, в США предельно допустимая доза профессионального облучения составляет 50 мЗв/год, или 100 мЗв за 5 лет).

КТ не рекомендуются для беременных женщин из-за потенциального риска для ребенка.

9. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия — лечение ионизирующей радиацией (рентгеновским, гамма-излучением, бета-излучением, нейтронным излучением (быстрые или тепловые нейтроны), пучками ускоренных до высоких энергий элементарных частиц (протоны, пионы) или многозарядных ионов и т.п.).

В этой главе сначала будут рассмотрены основные принципы лучевой терапии, затем — особенности использования фотонного ионизирующего излучения (рентгеновского и гамма-излучения) для лечения различных заболеваний. Основное внимание уделено методам телерадиотерапии (дистанционной радиотерапии), при которых источник ионизирующего излучения находится вне тела пациента.

9.1 Основные принципы лучевой терапии

В зависимости от цели лечения онкологического заболевания лучевую терапию подразделяют на:

- радикальную — достижение полной резорбции опухоли и излечение больного;
- паллиативную — торможение роста опухоли и продление жизни больного;
- симптоматическую — устранение отдельных мучительных симптомов;
- комплексную — сочетание с другими методами лечения злокачественных новообразований (оперативным вмешательством и химиотерапией).

Применение лучевой терапии основано на способности ионизирующих излучений вызывать функциональные и анатомические изменения тканей, органов и организма в целом; подавлении способности роста и размножения раковых клеток; большей чувствительности к воздействию излучений патологически измененных тканей (опухолевые, дистрофические и др.); ответной реакции организма, его органов и тканей на облучение.

Методы лучевой терапии подразделяются по виду излучения — (рентгенотерапия, гамматерапия, нейтронотерапия и т.п.) и по расположению источника относительно тела человека: дистанционное облучение (на расстоянии), контактное и интратканевое. Излучение может подводиться непосредственно к опухоли с помощью тонких игл с радиоактивным изотопом (интратканевое облучение). С лечебной целью используются излучения от естественных и искусственных радиоактивных изотопов, а также радиация, создаваемая внешними источниками ионизирующих излучений — атомными реакторами, ускорителями и т.п. По типу излучения различают рентгенотерапию, гамма-, бета-, альфа-терапию, электронную, нейтронную, протонную терапию, терапию многозарядными ионами.

Конкретные виды излучений применяются для следующих целей:

1. Фотоны высоких энергий из радиоактивных источников (кобальт, цезий) или линейного ускорителя для облучения глубоко расположенных опухолей (при этом возможно повреждение нормальных тканей, окружающих опухоль).

2. Пучки электронов для облучения поверхностно расположенных опухолей.

3. Облучение протонами довольно глубоко расположенной опухоли, без повреждения ткани, через которые они проходят.

4. Облучение нейтронами опухолей головы, шеи и предстательной железы.

Глубина проникновения в ткани и плотность ионизации зависит от массы частицы, её заряда и энергии. При фотонном излучении глубина проникновения в ткани значительна, а плотность ионизации мала. Пространственное распределение энергии электронных пучков, поглощённых биологической тканью, существенно отличается от фотонов. Набор пучков фотонов и электронов различных энергий создаёт условия для широкого маневрирования при облучении опухолей, залегающих на различных глубинах от поверхности. Протонный пучок применяют для облучения небольших, глубоко расположенных мишеней, нейтроны — для лечения радиорезистентных опухолей.

Все виды ионизирующего излучения вызывают в тканях организма принципиально сходные биологические эффекты. Отличие заключается лишь в пространственном распределении энергии излучения, что используют при выборе того или иного вида излучения в зависимости от локализации патологического очага. Лечебное действие ионизирующего излучения является следствием непосредственного облучения патологического очага, но в отдельных случаях связано с косвенным эффектом от облучения нервной системы или желёз внутренней секреции.

Успех лучевой терапии возможен лишь тогда, когда в опухоли преобладают процессы повреждения, а в окружающих её тканях — восстановление. Здесь важен терапевтический интервал, т. е. различие в степени повреждения и восстановления опухолевой и нормальной тканей при равных уровнях поглощенных ими доз. Поэтому основная задача клинической радиологии — создание максимальной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении нормальных тканей. Её решают путём выбора оптимальных вариантов пространственного распределения энергии излучения. Благодаря наличию различных источников излучения, многообразию методов и методик облучения, возможности сочетанного применения нескольких способов подведения ионизирующих излучений одновременно или последовательно, набору формирующих пучков излучения устройств можно облучить объект любой конфигурации. Формируя оптимальное пространственное распределение дозы излучения, одновременно используют различные способы радиомодификации, которые обеспечивают избирательную защиту нормальных тканей и усиление степени повреждения злокачественной опухоли, т. е. расширяют терапевтический интервал.

В лучевой терапии обычно используются два метода: телетерапия и брахитерапия. Термин «телетерапия» (*tele* = дальний) подразумевает, что лечение проводится на расстоянии, с помощью того или иного источника излучения. Брахитерапия (*brachy* = короткий) проводится, когда источник радиации помещается рядом или внутрь облучаемого объекта. При этом источник может находиться в биологической ткани (как, например, ^{198}Au или ^{125}J) или вне её (^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{60}Co).

Методы лучевой терапии делятся на наружные (источник излучения находится вне организма) и внутренние (источник излучения введён в ткани или в полости организма).

К наружным методам облучения относятся: дистанционная γ-терапия; глубокая рентгенотерапия; терапия тормозным излучением высо-

кой энергии; терапия быстрыми электронами; протонная терапия, нейтронная и терапия ускоренными ионами или мезонами; аппликационный метод облучения.

Дистанционная лучевая терапия проводится в статическом и подвижном режимах. При статическом облучении источник излучения неподвижен по отношению к больному. К подвижным методам облучения относятся ротационно-маятниковое, ротационно-конвергентное и ротационное облучение с управляемой скоростью. Облучение может осуществляться через одно поле или быть многопольным — через два, три и более полей. При этом возможны варианты встречных или перекрёстных полей. Облучение проводится открытым пучком или с использованием различных формирующих устройств — защитных блоков, клиновидных и выравнивающих фильтров, решётчатой диафрагмы. Обычно радиационные поля имеют сложную конфигурацию, зависящую от особенностей расположения опухоли, характера её метастазирования. Близкофокусную рентгенотерапию применяют для лечения злокачественных опухолей кожи, при этом расстояние от выносного анода до опухоли составляет несколько сантиметров.

К внутренним методам облучения относятся: внутримолочное облучение; внутритканевое облучение; системная радионуклидная терапия.

Побочные эффекты от лучевой терапии зависят от того, какая область тела подвергается облучению, а также от дозы облучения. По прекращении лучевой терапии большинство побочных эффектов проходят сами собой.

Табл. 1. Побочные эффекты при лучевой терапии.

Облучаемая часть тела	Частые побочные эффекты
Любые части	Выпадение волос на облучаемой части тела (иногда постоянное), раздражение кожи, усталость
Голова и шея	Сухость рта, густая слюна, затруднение глотания, боль в горле, изменения вкуса, боль в ушах, тошнота
Грудь	Затруднение глотания, кашель, одышка
Живот	Тошнота, рвота, диарея
Таз	Диарея, цистит, частое мочеиспускание, сексуальная дисфункция

Перед проведением курса лучевой терапии проводится тщательное обследование пациента и точное определение области, которую следует облучать. Подготовка пациента к облучению проходит в два этапа: моделирование и визуализация области облучения.

Во время физического моделирования врачи тренируют пациента лежать неподвижно во время облучения. Для больного подбирается комфортное положение, чтоб он мог спокойно, не двигаясь, дождаться окончания сеанса облучения. Положение пациента хранится в памяти компьютера и при последующих сеансах облучения оно воспроизводится. Обычно пациент во время сеанса облучения фиксируется. Область облучения маркируется. Метки, наносимые на кожу пациента, могут быть временными (цветные чернила), либо постоянными (татуировка). Иногда маркеры («семена») внедряют в опухоль во время операции. После проведения рентгеновской КТ решается вопрос о типе лучевой терапии и необходимой дозе облучения, в зависимости от типа опухоли и её стадии, а так-

же целей лечения. Распределение дозы по облучаемому объёму должно оказывать минимальное воздействие на здоровые ткани.

Лучевая терапия требует соблюдения следующих принципов: точный выбор мишени и определение координат её расположения (локализация опухоли, определение её размеров и формы, а также её близости к другим важным органам; локализация опухоли проводится методами КТ, ПЭТ, ЯМР или УЗИ), удержание мишени на месте в ходе облучения (обеспечивается специальными держателями, обездвиживающими пациента при терапии), точное нацеливание (лазерный прицел на маркеры на теле пациента) пучка радиации (она должна поступать в центр мишени даже при перемещении её при дыхании и каких-либо других естественных процессов), обеспечение оптимальной формы пучка (зона облучения должна повторять контуры опухоли, ионизация не должна попадать на здоровые ткани).

Обычно курс лучевой терапии проводят пять дней в неделю, в течение двух – десяти недель. Фракционирование необходимо, чтобы здоровые клетки успевали восстановиться быстрее раковых. Каждый сеанс лучевой терапии длится 10÷30 минут.

В лучевой терапии используются как радиоактивные изотопы, претерпевающие различные виды распада, так и ускорители элементарных частиц. При этом ускоритель электронов может генерировать пучок ускоренных электронов медицинского назначения или пучок тормозного излучения (или рентгеновского или гамма-диапазона). Переключение с электронного режима на фотонный производится постановкой на пути электронов мишени из тугоплавкого металла (рис. 1).

Ускоритель частиц вращается вокруг пациента по заданной программе, облучая нужный участок тела под разными углами (рис. 2). Таким образом, точка, где находится опухоль, получает наибольшую дозу радиации, по сравнению со здоровыми окружающими тканями.

Опухоль обычно не обладает идеальной формой. Для полного и равномерного облучения требуемой области была разработана 3D-лучевая терапия, учитывающая трёхмерное строение опухоли, а также расположение окружающих органов и тканей. Изображение опухоли получают методами компьютерной, ПЭТ или ЯМР-томографии. Управление потоком фотонов, падающих на объект осуществляют с помощью листовых коллиматоров, болюсов, накладные пластин и др. Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (*IMRT* – модуляция интенсивности и направления) позволяет точно направить радиацию на нужный объект. Она основана на том, что излучение разделяется на несколько мелких лучей, причём интенсивность каждого луча модулируется программно. Это позволяет направить максимальную интенсивность радиации на опухоль, практически не облучая здоровые ткани. Аппаратура корректирует смещение органа при облучении (например, при дыхании) – *4D*-терапия.

Лучевую терапию проводят с различным распределением дозы облучения во времени. Применяют однократное, фракционированное (дробное) или непрерывное облучение. Фракционированное облучение является основным методом подведения дозы при дистанционной терапии. Облучение проводят отдельными порциями, или фракциями (фракция – дневная доза). Установлено, что крупные фракции более эффективны, чем мелкие.

Укрупнение фракций при уменьшении их числа требует уменьшения суммарной дозы, если не изменяется общее время курса.

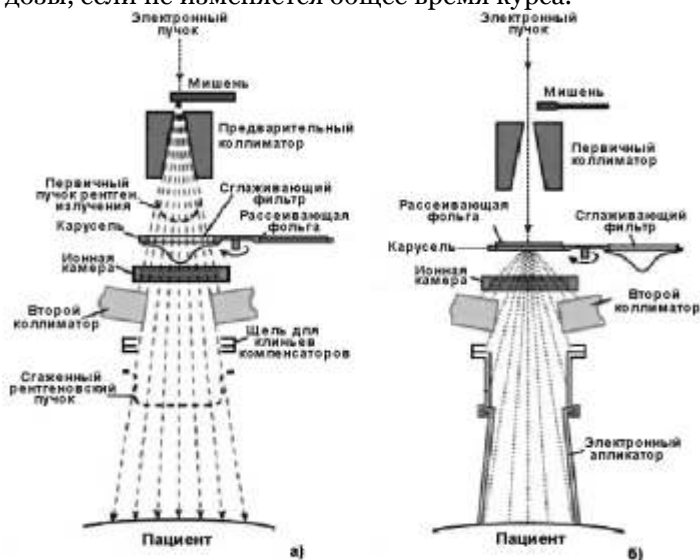


Рис. 1. Варианты использования ускорителя электронов в лучевой терапии: а – аппаратура для облучения пациента тормозным фотонным (рентгеновское и γ -излучение); б – аппаратура для облучения пучком ускоренных электронов.

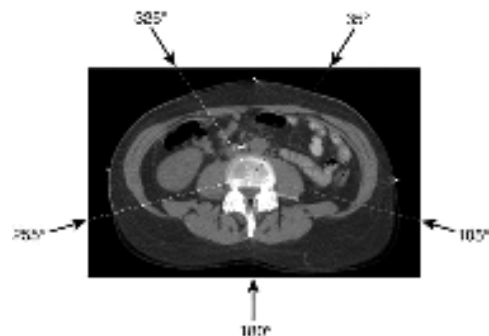


Рис. 2. Облучение раковой опухоли простаты фотонным пучком под различными углами.

При проведении лучевой терапии используют методы модификации радиочувствительности злокачественных опухолей. Радиосенсибилизация лучевого воздействия – процесс, при котором различные способы приводят к увеличению поражения тканей под влиянием облучения.

Существует несколько методов воздействия на злокачественные опухоли, применяемые совместно с радиотерапией.

Оксигенацию используют для борьбы со злокачественными новообразованиями. Считается, что в опухоли имеются острогипоксические радиорезистентные клетки. Для борьбы с ними опухоль насыщают кислородом. Под действием излучения возникают высокоактивные кислородсодержащие радикалы, атакующие раковые клетки и разрушающие их. Оксигенотерапия – метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода при обычном давлении. Оксигенобаротерапия – метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода в специальных барокамерах под давлением до 3÷4 атм. Турникетная гипоксия – метод облучения больных со злокачественными опухолями конечностей в условиях наложения

на них пневматического жгута. Метод основан на том, что при наложении жгута p_{O_2} в нормальных тканях в первые минуты падает почти до нуля, а в опухоли напряжение кислорода ещё некоторое время остаётся значительным. Это даёт возможность увеличить разовую и суммарную дозы облучения без повышения частоты лучевых повреждений нормальных тканей.

Напротив, гипоксию применяют для защиты высокочувствительных к лучевой терапии нормальных тканей, расположенных вблизи облучаемой опухоли. Гипоксическая терапия — метод, при котором до и во время сеанса облучения пациент дышит газовой смесью, содержащей 10% кислорода и 90% азота или при уменьшении содержания кислорода до 8%.

Термотерапия основана на разрушительном воздействии на опухолевые клетки, осуществляемом путём перегрева опухоли. При комбинации температурного воздействия и облучения большое число клеток одновременно вступает в наиболее чувствительную к облучению фазу. Существуют аппараты для микроволновой (СВЧ) гипертермии, предназначенные для прогревания опухоли. Облучение следует сразу за сеансом гипертермии.

Предоперационное облучение приводит к уменьшению числа рецидивов и возникновения метастазов. Послеоперационное облучение проводится в качестве дополнительного воздействия на остатки опухоли после нерадикальных операций, а также для уничтожения очагов и возможных метастазов в регионарных лимфатических узлах. В тех случаях, когда операция является первым этапом противоопухолевого лечения, даже при радикальном удалении опухоли, облучение ложа удалённой опухоли и путей регионарного метастазирования, а также всего органа может существенно повысить результаты лечения.

Табл. 2. Сравнение основных подходов к терапии рака

	Хирургия	Химиотерапия	Радиотерапия
Тип и расположение рака	Распространенный рак в ранней и средней стадии. Опухоль в определенной части тела.	Неизлечимый рак, злокачественные лимфомы и лейкемии по всему организму.	ак на ранней стадии. Неоперабельный случай. Опухоль в одной части тела.
Преимущества	Высокая вероятность полного излечения рака.	Возможна остановка прогрессирования рака, уменьшение болей, предотвращение побочных явлений.	Низкая вероятность телесных повреждений или функций организма. Меньшая нагрузка на весь организм. На ранней стадии почти равные с хирургией перспективы.
	Некоторый риск телесных повреждений или функций.	Низкая вероятность полного излечения рака. Сильные побочные эффекты по всему телу	По сравнению с хирургическим вмешательством, труднее вылечить запущенный рак с рецидивами. Возможны побочные эффекты на облученной части тела.

При интраоперационном облучении больного, находящегося под наркозом, подвергают однократному интенсивному лучевому воздействию через открытое операционное поле. Применение такого облучения, при котором здоровые ткани просто механически отодвигаются из зоны предполагаемого облучения, позволяет повысить избирательность лучевого воздействия при местно распространенных новообразованиях.

Паллиативный курс лучевой терапии отличается от радикального: его цель — облегчение симптомов, нарушающих функцию или комфортность или дающих риск развития таковых в обозримом будущем. Режимы паллиативной терапии отличаются увеличенными ежедневными фракциями облучения (>200 сГр, чаще $250\div400$ сГр), укороченным общим временем лечения (несколько недель) и низкой общей дозой ($2000\text{--}4000$ сГр).

Обычно на основании различных медицинских изображений (например, с КТ или ПЭТ) строится *виртуальная модель пациента* для определения геометрических и радиологических аспектов последующей радиотерапии. При этом выбирается подходящий тип излучения (фотоны, электроны, нейтроны) и энергии частиц или фотонов. Планы облучения завершаются построением гистограммы доза — объём опухоли, которая позволяет врачу оценить, насколько будут поражены радиацией требуемые зоны (опухоль) и какой есть резерв по облучению здоровых тканей.

Табл. 3. Различные виды лучевой терапии

Тип излучения	Устройство для получения излучения	Особенность
-излучение	Источник излучения (^{60}Co)	Используются γ -лучи, испускаемые из ^{60}Co . Возможны побочные эффекты на поверхности тела (повреждение кожи).
Рентгеновское излучение	ЛУ (линейный ускоритель)	Рентгеновское излучение генерируется направлением ускоренных на ДУ электронов на мишень. Возможно повреждение тканей, расположенных между кожей и опухолью.
Пучок электронов	Линейный ускоритель / бетатрон	Использование пучка электронов, ускоренных на ЛУ. Борьба с раком кожи и неглубоко залегающими опухолями. Возможно повреждение тканей, расположенных между кожей и опухолью
Пучок быстрых нейтронов	Циклотрон	Высокая эффективность в уничтожении раковых клеток по сравнению с γ -, рентгеновским и электронным излучением.
Пучок протонов	Циклотрон / синхротрон	Облучение раковых клеток без повреждения здоровых.
Пучок многозарядных ионов	Синхротрон	Высокая эффективность уничтожения раковых клеток по сравнению с γ -, рентгеновским и электронным излучением. Облучение раковых клеток без повреждения здоровых.

Большой арсенал методов лучевой терапии позволяет индивидуализировать лечение и применять тот или иной способ облучения в зависимости от общего состояния больного, локализации, глубины залегания и распространенности опухолевого процесса.

9.2 Рентгеновская и гамма-терапия

Основным видом ионизирующего излучения, используемого в настоящее время для терапии, является высокоэнергетическое электромагнитное излучение в двух его видах: рентгеновское и гамма-излучение. Рассмотрим способы их генерации на установках медицинского назначения.



Рис. 3. Маска, предотвращающая движение пациента при облучении.

Рентгенотерапия основана на использовании рентгеновского излучения, генерируемого с помощью рентгенотерапевтических аппаратов или ускорителей заряженных частиц. Выделяют близкодистанционную рентгенотерапию (напряжение генерирования $30\div 100$ кВ, кожно-фокусное расстояние $1,5\div 10$ см); среднедистанционную рентгенотерапию (напряжение генерирования $180\div 400$ кВ, кожно-фокусное расстояние $40\div 50$ см); дальнедистанционную, или мегавольтную, рентгенотерапию (тормозное излучение генерируется на ускорителях электронов с энергией фотонов $5\div 40$ МэВ, кожно-фокусное расстояние 1 м и более).

При близкодистанционной рентгенотерапии дозное поле создаётся в поверхностных слоях облучаемого тела. Поэтому она показана для лечения относительно поверхностных поражений кожи и слизистых оболочек. При злокачественных новообразованиях кожи применяют разовые дозы $2\div 4$ Гр, 5 дней в неделю, суммарная доза составляет $60\div 80$ Гр. Среднедистанционную рентгенотерапию используют при заболеваниях неопухолевой природы. Дальнедистанционная рентгенотерапия благодаря особенностям пространственного распределения энергии эффективна при глубоко расположенных злокачественных опухолях.

Дальнедистанционное облучение проводят на аппаратах, в которых рентгеновское излучение генерируется напряжением на рентгеновской трубке от 100 до 250 кВ. Аппараты имеют набор дополнительных фильтров из меди и алюминия, комбинация которых при разных напряжениях на трубке позволяет индивидуально для разной глубины патологического очага получить необходимое качество излучения. Используют эти рентгенотерапевтические аппараты для лечения неопухолевых заболеваний. Близкофокусная рентгенотерапия осуществляется на аппаратах, которые генерируют низкоэнергетическое излучение от 10 до 60 кВ. Применяют для лечения поверхностных злокачественных опухолей.

По сравнению с рентгеновской гамма-терапия имеет важное преимущество, связанное с тем, что γ -излучение обладает энергией существенно большей, чем рентгеновское. Поэтому γ -лучи проникают глубоко в тело и достигают внутренних опухолей.

Гамма-терапия основывается на применении γ -излучения радионуклидов. В зависимости от расположения источника γ -излучения выделяют дистанционное, аппликационное (поверхностное), внутримозговое и внутритканевое облучение очага поражения. Подобно мегавольтной рентгенотерапии дистанционную гамма-терапию применяют в онкологической практике как в качестве самостоятельного метода лечения злокачественных новообразований, так и в виде компонента комбинированной терапии. Используют многопольные перекрестные, иногда подвижные варианты облучения, причём из его зоны по возможности должны быть исключены жизненно важные органы, которые получили название критических. Очаговые суммарные дозы излучения при традиционном фракционировании с применением разовой дозы 2 Гр достигают 60÷70 Гр.

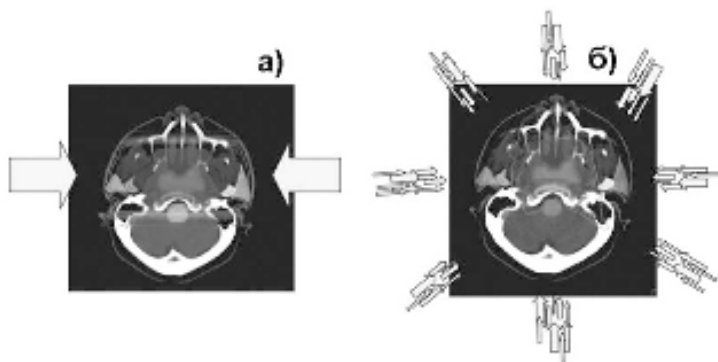


Рис. 4. Два варианта радиационной терапии опухоли мозга: а – двустороннее облучение головы пациента пучками рентгеновского излучения одинаковой интенсивности; б – облучение под 8 углами пучками с различной интенсивностью (различны как энергия, как и величина потока фотонов) и с различными законами изменения интенсивности излучения во времени в процессе терапии.

В гамма-терапии используют гамма-установки (гамма-пушки), в которых источниками радиации являются природный радионуклид ^{226}Ra , техногенные изотопы ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir и др.

До середины 20-го века в радиотерапии использовали гамма-установки с ^{226}Ra . Их преимущество – большой срок эксплуатации, т.к. период полураспада радия $T=1600$ лет. Недостатки – высокая стоимость радия и относительно низкая активность (не более 10 Ки).

Радий-226 – радиоактивный изотоп химического элемента радия с атомным номером 88 и массовым числом 226. Принадлежит к радиоактивному семейству ^{238}U . Активность 1 г этого нуклида составляет приблизительно 36,577 ГБк. $T=1600$ лет. ^{222}Rn претерпевает α -распад, в результате распада образуется нуклид ^{222}Rn : $^{226}\text{Ra} \rightarrow ^{222}\text{Rn} + ^4\text{He}$. Энергия испускаемых α -частиц 4,784 МэВ (в 94,45% случаев) и 4,601 МэВ (в 5,55% случаев), при этом часть энергии выделяется в виде γ -кванта (в 3,59 % случаев происходит испускание γ -кванта с энергией 186,21 кэВ). Продукты распада Ra, с которым он находится в состоянии векового равновесия, являются жёсткими γ -излучателями (с энергией до 2 МэВ). 1 г радия при платиновом фильтре толщиной 0,5 мм на расстоянии 1 м создаёт мощность дозы 0,83 р/час.

Гамма-терапия начала широко применяться после начала выпуска (1951) кобальтовых пушек.

Кобальт-60 – дочерний продукт β^- -распада нуклида ^{60}Fe ($T=1,5(3)\times 10^6$ лет): $^{60}\text{Fe}\rightarrow^{60}\text{Co}$. Кобальт-60 также претерпевает бета-распад ($T=5,2713$ лет), в результате которого образуется стабильный изотоп никеля ^{60}Ni : $^{60}\text{Co}\rightarrow^{60}\text{Ni}+e^-$. Наиболее вероятным является испускание электрона (энергия β^- -распада 2,823 МэВ) и нейтрино с суммарной энергией 0,318 МэВ, 1,491 и 0,665 МэВ (в последнем случае вероятность составляет всего лишь 0,022%). После их испускания нуклид ^{60}Ni находится на одном из трёх энергетических уровней с энергиями 1,332, 2,158 и 2,505 МэВ, а затем переходит в основное состояние, испуская γ -кванты. Наиболее вероятным является испускание квантов с энергией 1,1732 МэВ и 1,3325 МэВ. Полная энергия распада ^{60}Co составляет 2,823 МэВ. Кобальт-60 получают искусственно, подвергая единственный стабильный изотоп кобальта ^{59}Co бомбардировке нейтронами (в атомном реакторе, или с помощью нейтронного генератора).

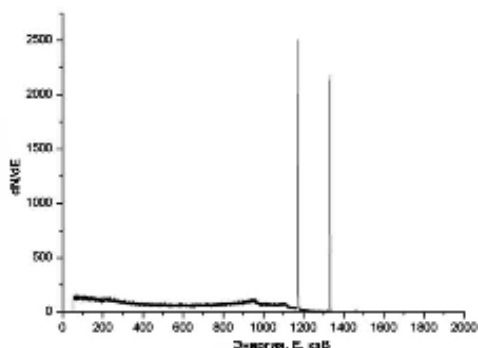


Рис. 5. Гамма-спектр распада кобальта-60. Видны линии, соответствующие энергиям 1,1732 и 1,3325 МэВ.

В настоящее время ^{60}Co постепенно вытесняется изотопами ^{137}Cs и ^{192}Ir . Преимущество ^{137}Cs – большой период полураспада ($T=30$ л). Хотя γ -излучение, испускаемое ^{137}Cs , обладает меньшей проникающей способностью, чем ^{60}Co этот изотоп вполне можно использовать для тех же целей, что ^{60}Co , значительно уменьшив при этом вес радиационной защиты. Находят применение и установки с ^{192}Ir . Недостатком ^{192}Ir является короткий период полураспада (всего 74 дн), поэтому иридий приходится каждые четыре недели направлять в реактор на реактивацию.



Рис. 6. Схема распада кобальта-60.

составляет приблизительно $3,2\cdot 10^{12}$ Бк, $T=30,1671$ лет, в 94,4 % случаев распад происходит с промежуточным образованием ядерного изомера ^{137m}Ba ($T= 2,55$ мин), который в свою очередь переходит в основное состояние с испусканием γ -кванта с энергией 0,662 МэВ (или конверсионного электрона с энергией 0,662 МэВ). Суммарная энергия, выделяющаяся при бета-распаде одного ядра ^{137}Cs , составляет 1,175 МэВ.

Иридий-192 $T=73,83$ дня, 95.24%, претерпевает β^- -распад, сопровождающийся γ -излучением, с образованием ^{192}Pt . Некоторые β^- -частицы захватываются другим ядром ^{192}Ir , которое превращается в ^{192}Os . Остальные 4,76% ^{192}Ir распадаются по механизму электронного захвата. Иридий-192 – сильный γ -излучатель: при одном акте распада выделяется 7 γ -квантов с энергиями от 0,2 до 0,6 МэВ.



Рис. 7. Схема распада ^{137}Cs .

Для дистанционной гамма-терапии в теле человека максимум радиационной дозы создаётся на глубине 4÷5 мм, в результате чего снижается лучевая нагрузка на кожу. Это позволяет подводить к мишени более высокие суммарные дозы излучения.

Установка для дистанционной гамма-терапии злокачественных опухолей обеспечивает применение направленного, регулируемого по сечению пучка γ -излучения. Она снабжена защитным контейнером из Pb, W или U, содержащим источник излучения. Диафрагма позволяет получать поля облучения необходимой формы и размеров и перекрывать пучок излучения в нерабочем положении установки. Аппараты создают значительную мощность дозы на расстоянии десятков сантиметров от источника.

Различают длинно- и короткофокусные гамма-установки. В короткофокусных установках (расстояние от источника излучения до кожи больного менее 25 см), предназначенных для облучения опухолей, расположенных не глубже 3÷4 см, используют обычно источники активностью до 100 кюри. Длиннофокусные гамма-установки (расстояние между источником и кожей 70÷100 см) применяют для облучения глубоко залегающих опухолей; источником излучения в них служит обычно ^{60}Co активностью несколько тысяч кюри; они создают выгодное распределение дозы. Существуют длиннофокусные гамма-установки для статического и подвижного облучения. В последних источник излучения может либо вращаться вокруг одной оси, либо одновременно перемещаться вокруг трёх взаимно перпендикулярных осей, описывая при этом шаровую поверхность. Подвижным облучением достигается концентрация поглощённой дозы в подлежащем лечебному воздействию очаге с сохранением от повреждения здоровых тканей.

Примером гамма-установки является статический гамма-терапевтический аппарат Агат-С, предназначенный для облучения глубоко-корасположенных злокачественных опухолей неподвижным пучком γ -излучения. Радиационная головка представляет собой стальной корпус, в котором установлены детали защиты из обедненного урана. Источник излучения неподвижен. Затвор поворотный дискового типа с коническим отверстием перемещается при помощи электропривода, имеющего дистанционное управление. В нижней части радиационной головки находится поворотная диафрагма. Она состоит из четырех пар вольфрамовых блоков, позволяющих получать прямоугольные поля. Источник ионизирующего излучения – изотоп ^{60}Co с эффективной энергией γ -излучения 1,25 МэВ. Номинальная активность источника 148 ТБк (4000 Ки). Мощность экспозиционной дозы γ -излучения в рабочем пучке на расстоянии 75 см от источника 110 р/мин.

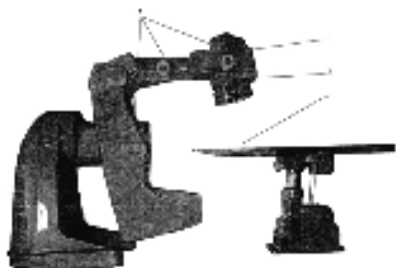


Рис. 8. Ротационно-конвергентный аппарат РОКУС-АМ: 1 – радиационная головка, 2 – диафрагма; 3 – лечебный стол; 4 – оси степеней вращения.

Ротационно-конвергентный гамма-терапевтический аппарат РОКУС-АМ предназначен для конвергентного, ротационного, секторного, тангенциального и статического облучения глубоко-

расположенных злокачественных опухолей. Основной особенностью аппарата является возможность осуществлять все приёмы дистанционной γ -терапии, создавая в теле больного наиболее оптимальные дозные распределения.

Кобальтовые пушки имеют некоторые преимущества перед линейными ускорителями. Они требуют умеренного по вольтажу энергоснабжения и не подлежат частому техническому обслуживанию. Поэтому кобальтовые пушки пригодны для использования в больницах небольших населенных пунктов. Линейные ускорители — более сложные установки, они применимы в крупных медицинских центрах, имеющих штат квалифицированных физиков и инженеров

Гамма-пушки имеют и недостатки:

- Трудности обеспечения высокоинтенсивное излучение из «точечного» источника и даже сформировать узкий пучок.
- Относительно низкая энергия излучения усложняет доступ к глубоко лежащим опухолям. Невозможно изменять энергию излучения, подстраиваясь под глубину залегания опухоли.
- Период полураспада изотопа — источника излучения — невелик. Из-за падения активности источника приходится либо увеличивать время облучения пациента (и так не малое) или производить замену источника. Смена источника — дорогостоящая и технически сложная операция.
- Независимо от того работает или нет аппарат, он всегда остаётся носителем мощного радиоактивного излучения, и может стать опасным при пожарах, кражах, тяжелых авариях.

Альтернативными источниками высокоэнергетического ионизирующего излучения для лучевой терапии стали компактные ускорители электронов, которые позволяют получать пучки электронов и тормозного излучения в рентгеновском и гамма-диапазонах.

Мощность гамма излучения ускорителя в несколько раз выше по сравнению с гамма-пушками. Энергию электронов (а значит и γ -квантов) можно варьировать в интервале 4÷50 МэВ. Линейные ускорители позволяют использовать для лечения электроны. С этой целью пучки электронов через тонкую стенку выпускаются наружу и после коллимации используются для облучения пациентов. Для эффективного лечения электронными пучками энергии электронов можно выбирать из достаточно широкого набора с небольшим шагом.

Однако большее распространение получило применение тормозного излучения, возникающего при бомбардировке ускоренными электронами мишени из тугоплавкого металла.

Существенное преимущество ускорителей перед гамма-установками заключается в том, что в неработающем положении они абсолютно безопасны и не имеют мощных изотопных радиоактивных источников. Также отсутствует проблема распада источника со временем.

Для лучевой терапии промышленность выпускает линейные ускорители с энергией десятки МэВ сравнительно небольших размеров. Линейные ускорители генерируют поток частиц высокой плотности и поэтому позволяют получить значительные мощности дозы. Они генерируют импульсное излучение с большой скажностью.

Ускоренные электроны направляются на мишень из тугоплавкого металла, в результате чего генерируется тормозное рентгеновское излучение. Оно характеризуется сплошным энергетическим спектром, причём линейный ускоритель с ускоряющим напряжением 1 МВ не может произвести фотоны с энергией больше 1 МэВ. Средняя энергия тормозного излучения равна $1/3$ от $E_{\text{макс}}$.

Замечание. Отнесение электромагнитного излучения к рентгеновскому или гамма-излучению в радиационной медицине отлично от ядерной физики. В медицине тормозное излучение с непрерывным спектром относят к рентгеновскому излучению даже при больших энергиях. Так, к диагностическому рентгеновскому излучению относят излучение с энергиями 20÷150 кэВ, к «поверхностному» излучению — с энергиями 50÷200 кэВ, к ортовольтажному рентгену 200÷500 кэВ, к суперрентгену 500÷1000 кэВ и к мегарентгену 1÷25 МэВ. Излучение от радионуклидов с дискретными энергетическими линиями в диапазоне 0,3÷1,5 МэВ относят к γ -излучению.

Линейный ускоритель формирует конический пучок рентгеновского излучения, способный отклоняться от 15° к вертикали до 15° к горизонтали. Для ограничения зоны облучения используется вставная диафрагма из вольфрамового сплава, которая обеспечивает установку прямоугольного поля облучения ступенями в пределах нескольких сантиметров. Предусмотрена возможность облучения качающимся полем путём комбинации вращения пучка излучения вокруг горизонтальной оси с одновременным горизонтальным и вертикальным перемещением стола, на котором располагается пациент.

Рис. 9. Медицинский линейный ускоритель LINAC.



С целью формирования полей сложной формы используют различные защитные блоки из тяжелых металлов, форма которых подбирается индивидуально для каждого больного, чтобы максимально защитить здоровые органы от облучения. Применяют также коллиматоры с изменяемой формой – лепестковые коллиматоры.

Они состоят из множества тонких пластин, изготовленных из тяжелого металла, хорошо поглощающего γ -излучение. Каждая пластина может независимо передвигаться под управлением компьютера. Компьютерная программа с учётом локализации опухоли и здоровых органов формирует последовательность и величину передвижения каждого лепестка в коллиматоре. В результате формируется индивидуальный коллиматор, который обеспечивает оптимальное поле облучения для каждого больного и для каждого луча.

Успех лучевой терапии зависит от того, насколько точно обеспечивается облучение опухоли и её микроскопических проростков, поэтому важно точно определять местоположение и границы опухоли при помощи клинического обследования с применением оптимальных методов визуа-

лизации. Наличие нормальных близлежащих к опухоли жизненно важных органов ограничивает величину радиационной дозы.

Компьютерная томография (КТ) внесла важный вклад в установление локализации первичных опухолей. КТ-изображения идеально подходят для целей планирования лучевой терапии, поскольку они формируются в поперечных сечениях и обеспечивают детальную визуализацию опухоли и прилегающих к ней органов, а также оконтуривают тело пациента, что необходимо для дозиметрии. КТ-исследования проводятся в условиях, тождественных тем, при которых должна проводиться лучевая терапия, что обеспечивает точное воспроизведение последующих лечебных процедур. Особую ценность КТ-метод приобретает при лечении опухолей малого размера, т.е. в тех случаях, когда необходимо проводить облучение с большей точностью, чем при облучении больших объёмов.

Последовательность лечения состоит из следующих стадий. На компьютерных томографах получают 3D изображение областей, в которых предполагается наличие злокачественных образований. Врач локализует области опухоли и критические области здоровых тканей, определяет необходимый диапазон доз, которыми облучается каждая область. Далее проводится планирование доз, которые получит пациент при облучении.

При планировании задаётся интенсивность и форма падающих пучков, а полученные дозы моделируются с помощью численных алгоритмов. Путём последовательного перебора и приближения подбирают такие характеристики пучков, при которых распределение дозовых полей максимально приближается к заданному. Затем проводится облучение с использованием рассчитанных характеристик пучков. При этом пациент должен находиться в таком же положении, как и при получении томограмм. Такое совмещение облегчается использованием высокоточных систем позиционирования, которые обеспечивают точность до 2 мм.

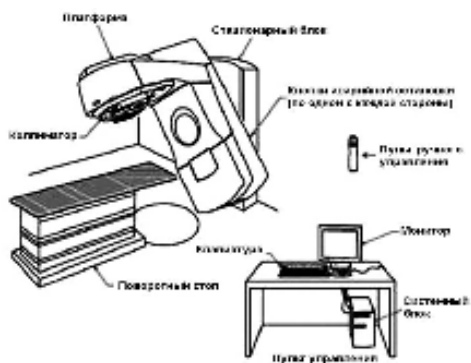


Рис. 10. Основные системы установки для рентгеновской и гамма-терапии.

Рис. 10. Основные системы установки для рентгеновской и гамма-терапии.

Дальнейшим развитием конформной лучевой терапии стала IMRT (*Intensity-Modulated Radiation*

Therapy) терапия – лучевая терапия с модулированным по интенсивности пучком. Здесь интенсивности отдельных пучков, падающих под разными углами, могут изменяться (благодаря изменению формы лепесткового коллиматора). При этом расширяются возможности по формированию дозового поля максимально близкого по форме к опухоли.

Новым направлением дистанционной лучевой терапии является четырёхмерная конформная лучевая терапия (*4D CRT Conformal Radiation Therapy*), которую также называют лучевой терапией под визуальным контролем (*IGRT, Image - Guided Radiation Therapy*). Появление этого направления было вызвано тем, что при некоторых локализациях (лёгкие, кишечник, простата) расположение опухоли может заметно изменяться в ходе облучения даже при надёжной внешней фиксации пациента. Причина

этого — движения тела пациента, связанные с дыханием, естественными неконтролируемыми процессами в кишечнике, системе мочеиспускания. При фракционном облучении тучные пациенты в течение серии облучений могут сильно худеть, в результате чего изменяется расположение всех органов относительно внешних меток. Потому на медицинских ускорителях установлены устройства оперативного получения изображения облучаемых участков пациентов. В качестве таких устройств применяются дополнительные рентгеновские аппараты. Иногда используют излучение самого ускорителя при меньших дозах для получения изображения. Также применяются ультразвуковые устройства, контролирующие вживленные или зафиксированные на теле пациентов контрастные метки.

Примером комплекса установок для рентгеновской терапии является *Novalis* (Новалис). Медицинский линейный ускоритель (*LINAC*) генерирует рентгеновское излучение, которое точно направляют в расположение опухоли. Новалис используют для лечения опухолей, расположенных по всему телу. Особенно эффективным является облучение опухолей головного мозга, локализованных вблизи зрительного нерва и ствола мозга. Ген-три вращается вокруг пациента и учитывает возможные изменения координат объекта облучения.

Современный медицинский линейный ускоритель обеспечивает реализацию высокоточных методов лучевой терапии с максимальной защитой окружающих опухоль здоровых тканей: конформное (повторяющее размер и форму опухоли) трёхмерное облучение с визуальным контролем по изображениям (*IGRT*); высокоточное облучение с модуляцией интенсивности излучения (*IMRT*); лучевая терапия, способная адаптироваться к состоянию пациента на данный момент (*ART, Adaptive Radiation Therapy*); стереотаксическое (прецизионное) облучение; облучение с синхронизацией по дыханию пациента; радиохирургическое облучение.

Стереотаксическая радиотерапия — это способ лечения патологических образований головного и спинного мозга, головы, шеи, позвоночника, внутренних органов (лёгкие, почки, печень, органы малого таза) путём доставки в зону мишени за одну или несколько процедур высоких доз ионизирующего излучения (стандартной является доза 20Гр). Одномоментное воздействие таких высоких доз радиации на мишень сопоставимо по эффекту с радикальным хирургическим вмешательством. Стереотаксическая радиотерапия обладает рядом преимуществ перед традиционной лучевой терапией: сочетает максимально эффективное воздействие на ткань опухоли с минимальным воздействием на нормальную ткань, что позволяет значительно снизить число местных рецидивов опухоли; облегчает работу специалистов, позволяя полностью контролировать ход процедуры, тем самым нивелируя ошибку, вызванную человеческим фактором в процессе лечения; не занимает много времени, т. е. позволяет пропускать значительный поток пациентов; практически не даёт осложнений, что минимизирует затраты на лечение последних; в большинстве случаев пациент может покинуть клинику в день вмешательства, экономя затраты на койко-день; использует любой современный линейный ускоритель.

Более подробно этот вид терапии мы рассмотрим в главе, посвященной радиохирургии.

9.3 Фотон-захватная терапия

Фотон-захватная терапия (ФЗТ) основана на увеличении локального энерговыделения в результате фотоэффекта, вызванного электронами фотопоглощения и сопутствующего оже-каскада на атомах элементов с большим Z , входящих в состав специально вводимых в опухолевую ткань препаратов. Как уже упоминалось, эффект Оже сопровождается испусканием электронов и вторичного низкоэнергетического характеристического излучения. В результате атом оказывается в состоянии высокой степени ионизации и возвращается в нормальное состояние после серии сложных переходов электронов и передачи энергии окружающим его частицам, в том числе находящимся в опухолевых клетках. ФЗТ перспективна для применения в качестве интраоперационной лучевой терапии с использованием аппаратов с мягким рентгеновским излучением.

Технология ФЗТ предполагает включение стабильных элементов с высоким Z в структуру ДНК злокачественной клетки с последующим облучением рентгеновским или γ -излучением, стимулирующим фотоэлектрический эффект и сопутствующий оже-каскад. Возникающее при этом выделение энергии локализуется в биологической ткани соответственно распределению препарата, содержащего тяжёлые элементы.

Обычно стабильные галогенированные пиримидины включают в клеточную ДНК, и активируют галогены (бром, йод) монохроматическими фотонами с энергией выше K -края поглощения. Примером может служить способ лечения больных локализованными формами рака, сочетающий облучение опухоли γ -излучением с применением химиотерапевтических средств – 5-фторурацила и цисплатина. Зону опухоли облучают фотонным излучением гамма-терапевтической установки до дозы в облучаемой мишени $30 \div 32,4$ Гр. Через 10 дней лечение повторяют. При этом суммарная доза за полный курс лечения достигает 64,8 Гр, а продолжительность лечения составляет 40 дней. Согласно другому способу в опухоль вводят галогенированные производные ксантенов (дибензопиранов), после чего мишень облучают ионизирующим излучением с энергией от 1 до 1000 кэВ. Ещё в одном способе в опухоль вводят контрастный агент, в состав наночастиц которого входят атомы йода, гадолиния или золота, после чего опухоль облучают рентгеновским излучением с энергией $30 \div 150$ кэВ. Недостатком этого способа является использование контрастных средств в неизвестной лекарственной форме, что не обеспечивает нахождения в облучаемой мишени атомов указанных элементов.

Лучшие результаты даёт использование фармпрепаратов, содержащих один или несколько тяжёлых элементов с порядковыми номерами 53, $55 \div 83$ (стабильные изотопы йода, гадолиния, индия и т.п.) с дополнительным содержанием лиганда в виде иминодиуксусной кислоты, краун-эфиров, или порфиринов. Данное средство вводят в опухоль, после чего проводят облучение рентгеновским излучением с энергией в диапазоне от 10 до 200 кэВ. Методика позволяет увеличить дозу фотонной терапии непосредственно в ткани опухоли при одновременном снижении лучевой нагрузки на нормальные ткани.

ФЗТ предложена в качестве метода лечения крайне тяжелой злокачественной опухоли головного мозга – глиобластомы мультиформной.

9.4 Клиническая лучевая терапия

В клиниках лучевая терапия обычно применяется для лечения онкологических больных, используется она и для борьбы с некоторыми другими заболеваниями, но гораздо реже.

В онкологии лучевая терапия применяется для лечения таких заболеваний, как рак лёгкого, гортани, пищевода, молочной железы, грудной железы мужчин, щитовидной железы, злокачественные опухоли кожи, мягких тканей, головного и спинного мозга, раки прямой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря, шейки и тела матки, влагалища, вульвы, метастазы, лимфогранулематоз и др.

Самыми чувствительными к радиации являются опухоли из соединительной ткани, например, лимфосаркома – местная опухоль из лимфоидных клеток (лейкемия), миелома – опухоль из плазматических клеток, накапливающихся в костном мозге и эндотелиома – опухоль из эндотелия, который выстилает изнутри сосуды. К высокочувствительным относятся некоторые эпителиальные опухоли, которые при облучении быстро исчезают, но склонны к метастазированию, семинома – злокачественная опухоль из клеток спермообразующего эпителия яичка, хорионэпителиома – злокачественная опухоль из участков зародышевой оболочки плода. Среднечувствительными считаются опухоли из покровного эпителия (рак кожи, рак губы, гортани, бронхов, пищевода). Низкочувствительными являются опухоли из железистого эпителия (рак желудка, почки, поджелудочной железы, кишечника), высокодифференцированные саркомы (опухоли из соединительной ткани), фибросаркома – злокачественная опухоль из мягкой соединительной ткани, остеосаркома – злокачественная опухоль из костной ткани, миосаркома – злокачественная опухоль из мышечной ткани, хондросаркома – злокачественная опухоль из хрящевой ткани, меланома – опухоль, развивающаяся из клеток, образующих меланин. Опухоли печени не отличаются высокой чувствительностью к радиоактивному излучению, а сама печень очень легко повреждается радиацией. В результате попытки уничтожить опухоль печени радиацией могут оказаться более пагубными для самой печени по сравнению с эффектом лечения рака.

Наиболее трудны для лучевой терапии глубокозалегающие визуально ненаблюдаемые, высокорезистентные солидные опухоли, к каким, в частности, относится рак предстательной железы, клетки опухоли которой способны пережить большие дозы излучения, обуславливая в последующем рецидивы опухоли. Для борьбы с такими опухолями используют высокоэнергетическое рентгеновское или гамма-излучение в режиме многопольного или ротационного облучения.

Радикальную лучевую терапию применяют при локально-регионарном распространении опухоли. Облучению подвергают первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. В зависимости от локализации опухоли и её радиочувствительности выбирают вид лучевой терапии, способ облучения и значения дозы. Суммарная доза на область первичной опухоли составляет 75 Гр, на зоны метастазирования – 50 Гр.

Паллиативную лучевую терапию проводят больным с распространенным опухолевым процессом, при котором не удаётся добиться полного и стойкого излечения. В этих случаях в результате лечения наступает лишь частичная регрессия опухоли, снижается интоксикация, исчезает бо-

левой синдром и восстанавливается функция органа, пораженного опухолью, что обеспечивает продление жизни больного. Для этих целей используют меньшие суммарные очаговые дозы — 40 Гр.

Симптоматическую лучевую терапию применяют для устранения наиболее тяжёлых симптомов опухолевого заболевания, преобладающих в клинической картине в момент назначения лечения (сдавление крупных венозных стволов, спинного мозга, мочеточников, жёлчных протоков, болевой синдром).

Первичная опухоль высокочувствительна к радиотерапии. Это означает, что даже если опухоль довольно крупная, можно использовать низкую дозу излучения. Классический пример — лимфома, которую удаётся успешно лечить. Радиотерапевтическими методами лечат раки кожи, поскольку адекватная доза, способная убить раковые клетки, наносит незначительный вред нормальным тканям. Опухоли печени, наоборот, слабо чувствительны к излучению, а сама печень легко повреждается радиацией. В результате попытки уничтожить опухоль печени могут оказаться весьма пагубными для нормальной печени. Важна локализация опухоли по отношению к близлежащим органам. Например, опухоль, находящуюся вблизи спинного мозга, лечить труднее, поскольку спинной мозг нельзя подвергать сильному облучению, а без этого трудно добиться лечебного эффекта.

Реакция опухоли на радиационное воздействие существенно зависит от её размеров. Небольшой участок гораздо легче облучить высокой дозой, чем крупный. Очень большие опухоли слабее реагируют на облучение, чем маленькие или микроскопические. Для преодоления этого эффекта используют различные стратегии. Например, при лечении рака молочной железы используют такие методы, как широкое местное иссечение и мастэктомия + последующее облучение, уменьшение размеров опухоли методами химиотерапии + последующее облучение; предварительное повышение радиочувствительности опухоли (например, такими препаратами как цисплатин, цетуксимаб) + последующее облучение. Если первичная опухоль удалена хирургическим путём, но остались раковые клетки, благодаря радиотерапии после хирургической операции любые мельчайшие поражения могут быть уничтожены.

Опухоли часто вызывают сильные боли, если давят на кость или нерв. Радиотерапия, нацеленная на разрушение опухоли, может привести к быстрому и иногда радикальному устранению этих проявлений. Точно так же, если разрастающаяся опухоль блокирует органы, например пищевод, затрудняя глотание, или лёгкие, мешая дыханию, благодаря радиотерапии эти препятствия могут быть ликвидированы. В таких обстоятельствах применяют гораздо более низкие дозы излучения, и, следовательно, побочные эффекты оказываются менее тяжелыми. Наконец, низкие дозы позволяют проводить частые повторные процедуры лечения.

Далеко не все виды рака поддаются лечению методами фотонной терапии. Например, для борьбы с лейкозами, распространяющимися по всему телу, лучевая терапия бесперспективна. Лимфома может быть подвергнута радикальному лечению, если она локализована в одной области тела. Многие умеренно радиорезистентные опухоли (рак головы и шеи, рак молочной железы, прямой кишки, шейки матки, предстательной железы и

др.) поддаются лучевой терапии, только если они находятся на ранней стадии развития.

Выделяют две группы побочных эффектов лучевой терапии: локальные (местные) и системные (общие).

К ранним местным лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и в течение 100 дней после её окончания. Лучевые повреждения, которые появляются позже трёх месяцев, часто спустя многие годы после лучевой терапии, называют поздними, или отдалёнными, последствиями облучения.

Рекомендации МКРЗ определяют допустимый уровень частоты лучевых повреждений при проведении лучевой терапии — не более 5 %.

Облучение может вызвать покраснение, пигментацию и раздражение кожи в области лучевого воздействия. Обычно большинство кожных реакций проходит после окончания лечения, но иногда кожа остаётся более тёмного цвета по сравнению с нормальной кожей.

При локальных повреждениях в месте воздействия могут формироваться лучевые ожоги, повышается ломкость сосудов, возможно появление мелкоочаговых кровоизлияний, при контактном методе воздействия наблюдается изъязвление облучаемой поверхности. Системные повреждения обусловлены распадом клеток, подвергшихся облучению. Слабость — наиболее распространённый побочный эффект радиотерапии. Она ослабляет организм и продолжается в течение нескольких недель после окончания курса. Поэтому крайне важен отдых как до, так и после лечения.

Если радиотерапия охватывает крупный участок и при этом оказывается вовлечённым костный мозг, в крови могут временно понизиться уровни эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Это чаще наблюдается при сочетании лучевой терапии с химиотерапией и, как правило, не носит тяжёлого характера, однако некоторым пациентам во избежание кровотечения могут потребоваться переливания крови и введение антибиотиков.

Выпадение волос происходит только на облучаемом участке. Такое облысение носит временный характер и после окончания лечения рост волос возобновляется. Однако у большинства людей радиотерапия вовсе не вызывает выпадения волос.

Когда радиотерапия проводится на тазовых органах у женщин, почти невозможно избежать облучения яичников. Это приводит к менопаузе у женщин, которые ещё не достигли её естественным путём, и бездетности. Лучевая терапия может повредить плод, поэтому рекомендуется избегать беременности при проведении облучения на область таза. Кроме того, лучевая терапия может вызвать прекращение менструаций, а также зуд, жжение и сухость во влагалище.

У мужчин радиотерапия на тазовых органах не оказывает непосредственного влияния на половую жизнь, но поскольку они чувствуют себя больными и усталыми, они часто теряют интерес к сексу. Облучение мужчин повышенными дозами приводит к уменьшению числа сперматозоидов и снижению их способности к оплодотворению.

Злокачественные опухоли у детей чувствительны к облучению. Облучение маленьких детей проводится во время сна, как естественного, так и вызванного применением специальных средств.

При использовании лучевой терапии в клинической практике следует учитывать, что облучение само по себе может приводить к возникновению онкологических заболеваний. Практика показала, что вторичные новообразования возникают достаточно редко (из 1000 пациентов, подвергнутых лучевой терапии, вторичным раком заболевает 1). Обычно вторичный рак развивается через 20÷30 лет после радиационной процедуры, но онкогематологические заболевания могут возникнуть и спустя 5÷10 лет после курса лучевой терапии.

Борьба с раком – сложная проблема, не имеющая в настоящее время однозначного решения. Эффективное лечение онкологических заболеваний возможно только при оптимальном сочетании методов хирургии, химиотерапии, радиотерапии и способов ядерной диагностики.

Рентгенотерапия применяется не только в онкологии. Свойство рентгеновских лучей снижать реактивность тканей в зоне облучения, уменьшать зуд, действовать противовоспалительно, подавлять избыточный рост тканей — являются основанием для использования рентгенотерапии при зуде, инфильтратах, гранулемах, при повышенном ороговении. Рентгеновские лучи обладают эпилирующими свойствами, что полезно при борьбе с грибковыми заболеваниями. Рентгенотерапия применяется при заболеваниях воспалительного характера (фурункулах, карбункулах, маститах, инфильтратах, свищах), дегенеративно-дистрофических процессах опорно-двигательного аппарата, невралгиях, неврита, фантомных болях, некоторых болезнях кожи и др. Её методами лечат невралгию тройничного нерва, тяжёлые заболевания глаз, щитовидной железы и т.п. Применение фотонной терапии для борьбы с доброкачественными опухолями ограничено риском радиационно-индуцированных раков.

Особую роль в рентгеновской терапии играют лучи Букки – «пограничные» лучи, которые на энергетическом спектре находятся на границе между рентгеновскими лучами и ультрафиолетовыми. Их называют сверхмягкими рентгеновыми лучами. В отличие от рентгеновских лучей эритема при облучении пограничными лучами развивается часто без латентного периода; лучи Букки не обладают эпилирующими свойствами, поглощение лучей поверхностными слоями кожи полное. Показания для лечения лучами Букки: хронические экземы, нейродермит, ограниченные формы красного плоского лишая и т. д.

9.5 Дозиметрия в рентгено- и гамма-терапии

Для полного или частичного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая доза излучения. Канцерицидная доза достигает 60÷80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей, типа и стадии онкологического заболевания колеблется в широких пределах: от 30 Гр до 80 Гр. При паллиативной лучевой терапии, в задачи которой входит торможение роста опухоли и сокращение её объёма, используют дозы 40÷50 Гр. Доза также зависит от того подвергался ли пациент химиотерапии или хирургическому вмешательству.

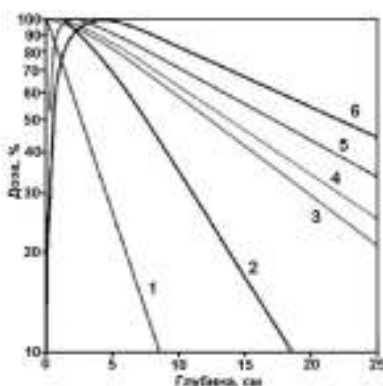
Подведение больших доз лимитируется опасностью повреждения окружающих опухоль нормальных тканей. Точная поставка дозы обеспечивается методами ядерной диагностики (ПЭТ-КТ-ЯМР) позволяющими до начала облучения точно определить местоположение и конфигурацию зо-

ны интереса, а во время сеанса радиотерапии удерживать её (несмотря на перемещение при дыхании и других движениях пациента) в фокусе источника излучения.

При борьбе с радиорезистентными опухолями прибегают к радиомодификаторам. Иногда сначала путём лучевой терапии достигают частичной регрессии опухолей, а остаток затем удаляют хирургически или подвергают воздействию противоопухолевых лекарственных препаратов. С целью сбережения здоровых тканей общую дозу делят на части — фракционируют и проводят облучение с разными интервалами.

Замечание. Ежедневная доза облучения называется фракцией, т. к. каждая доза облучения — это часть, фракция всей предписанной дозы радиации.

При дистанционном облучении используют дробление дозы по 2 Гр 5 раз в неделю. Например, при облучении молочной железы, во время каждого сеанса пациентка получает $1,8 \pm 2,0$ Гр. В течение курса облучения



всей молочной железы и/или лимфоузлов доза радиации в течение 5 недель составляет 45 ± 50 Гр, но врач может назначить ещё 10 ± 20 Гр в течение недели для усиления эффекта. При частичном облучении молочной железы доза радиации составляет 34 Гр в течение недели.

Рис. 11. Распределение поглощенной дозы, создаваемой рентгеновским и гамма-излучением в биологической ткани при различных величинах энергии фотонов: 1 — рентгеновское излучение (2,0 мм Al), 2 — ^{60}Co , γ -излучение ^{60}Co , 3 — $E_\gamma = 4$ МэВ, 4 — $E_\gamma = 8$ МэВ, 5 — $E_\gamma = 22$ МэВ.

При близкодистанционной рентгенотерапии дозовое поле создаётся в поверхностных слоях облучаемого тела (рис. 11 и 12). При низких энергиях рентгеновского излучения поглощённая доза монотонно убывает с глубиной проникновения. При более высоких энергиях фотонов, дозовый профиль имеет максимум, причём, чем выше энергия, тем на большей глубине он достигается.

Обычно энергия выбирается таким образом, чтобы максимум излучения приходился на зону интереса. Близкодистанционную рентгенотерапию применяют для облучения приповерхностных опухолей, залегающих не глубже 5-ти см. При злокачественных новообразованиях кожи применяют разовые дозы 2 ± 4 Гр, суммарная доза составляет 60 ± 80 Гр.

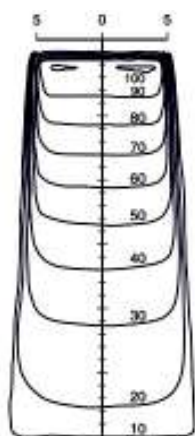


Рис. 12. Пример дозового поля, создаваемого в биологическом объекте пучком тормозного излучения с энергией 4 МэВ (линии изодоз).

Среднедистанционную рентгенотерапию используют при заболеваниях неопухолевой природы. Дальнодистанционная рентгенотерапия эффективна при глубоко расположенных злокачественных опухолях. Облучение проводят путём фракционирования с

разовой дозой 2 Гр в течение 6÷7 недель до суммарной дозы 60÷70 Гр.

Очаговые дозы гамма-излучения при фракционировании с применением разовой дозы 2 Гр достигают 60÷70 Гр. Симптоматическое облучение рентгеновским излучением метастаз в кости проводят ежедневно в течение 5-и дней по 4 Гр в день или через день по 6 Гр, или 2 раза в неделю по 8 Гр с интервалом 72 часа, либо однократно дозой 10 Гр. При лучевой терапии неопухолевых заболеваний обычно используют небольшие дозы излучения, которые легко могут быть подведены путём статического облучения. Здесь также лучевую терапию осуществляют во фракционном режиме с включением в поле облучения объёма тканей, превышающего клинически определяемые границы патологического очага. Разовые дозы колеблются от 0,15 до 0,5 Гр. При острых воспалительных процессах сеансы облучения проводят с интервалом в 3÷5 дней, а при хронических заболеваниях их сокращают до 1÷2 дней. Суммарные очаговые дозы составляют от 0,5 до 5 Гр.

Замечание. Напомним, что после дозы радиации 1 Гр в каждой клетке человека возникает 1000 одиночных и 10÷100 двойных разрывов молекулы ДНК, причём каждый из последних может стать причиной поломки хромосомы.

При составлении клинического задания на планирование доз на основании клинического и топометрического обследований больного должны быть установлены следующие параметры: радикальный объём мишени, поглощенная доза, уровни лучевых нагрузок на окружающие здоровые органы и ткани, максимальные ограничения дозы в критических органах, предполагаемый временной режим облучения. На основании этой информации выбирают вид лучевой терапии, метод облучения и способ управления терапевтическим аппаратом (ручной или автоматический).

В клинической дозиметрии детектором служит ионизационная камера, твёрдотельные люминесцентные кристаллы, полупроводники. Существуют стационарные, переносимые и индивидуальные дозиметрические приборы. Стационарные дозиметры применяют в клинической практике, а носимые используют для оценки радиационной обстановки в целях радиационной защиты. Индивидуальные дозиметры предназначены для оценки дозы, получаемой лицами, работающими в контакте с ионизирующим излучением. Они могут быть прямопоказывающими или состоять из носимых персоналом ионизационных или термолюминесцентных детекторов, показания которых, пропорциональные дозе излучения, определяются на специальном считывающем устройстве. Особое место занимает биологическая дозиметрия, использующая в качестве меры дозиметрической величины количественные радиобиологические эффекты, например хромосомные aberrации, изменение морфологического состава крови и другие показатели, однозначно связанные с поглощённой дозой излучения.

Основными понятиями клинической дозиметрии являются поглощённая доза, дозное поле, дозиметрический фантом, мишень. Дозное поле — это пространственное распределение поглощённой дозы (или её мощности) в облучаемой части тела больного, тканеэквивалентной среде или дозиметрическом фантоме, моделирующем тело больного по физическим эффектам взаимодействия излучения с веществом, форме и размерам органов и тканей и их анатомическим взаимоотношениям. Информацию о

дозном поле представляют в табличном виде, а также в виде кривых, соединяющих точки с одинаковыми поглощенными дозами (рис. 13).

Формирование дозного поля зависит от вида и источника излучения, от метода облучения (внешнего, внутреннего, статического, подвижного и др.), телосложения больного, а также от типа радиационного терапевтического аппарата. Поэтому в состав технической документации аппарата входит атлас дозных полей и рекомендации по его практическому использованию.

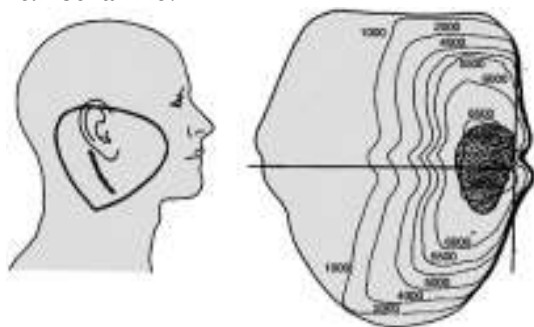


Рис. 13. Изодозы при облучении околоушной железы фотонным излучением.

Согласно международным требованиям, для повышения эффективности лучевой терапии в клинической дозиметрии нужно стремиться к дозированию облучения больного с погрешностью не более 5%, по поглощенной дозе в

мишени, а измерения поглощенных доз вести с погрешностью не более 3%.

10. РАДИОХИРУРГИЯ

При очень больших мощностях поглощенной дозы методы радиотерапии переходят в методы радиохирургии, которые не лечат, а уничтожают злокачественные новообразования.

В данной главе будут рассмотрены основные принципы современной радиационной хирургии, её аппаратурное оформление и особенности применения гамма-ножей в онкологии.

При высокой интенсивности ионизирующего излучения лучевая терапия переходит в режим лучевой хирургии, поскольку появляется возможность не только подавить рост опухоли, но уничтожить её саму.

Радиохирургия или **стереотактическая радиохирургия** — медицинская процедура, состоящая в **однократном** облучении высокой дозой ионизирующего излучения доброкачественных и злокачественных опухолей, артериовенозных мальформаций и др. патологических очагов с целью их уничтожения или приостановки их функционирования.

Инвазивный — имеющий отношение к проникновению внутрь (организма). Инвазивные методы исследования — методы, основанные на введении веществ внутримышечно, внутривенно или в полости организма с повреждением кожных покровов или слизистых оболочек.

Неинвазивный — метод лечения не предусматривающий вторжения во внутрь организма.

В режиме радиохирургии ионизирующее излучение высокой мощности собирается в узкий пучок и используется в качестве средства деструкции биологических тканей — опухолевых или здоровых. Важно, что излучение довольно точно фокусируется на цели в организме пациента, не затрагивая окружающие здоровые ткани.

В первую очередь радиохирургия используется для лечения заболеваний головного мозга, в силу возможности осуществления жёсткой фиксации головы, что обеспечивает высокую пространственную точность, а также позвоночника. В ряде случаев радиохирургия является альтернативой для хирургии, позволяя проводить лечение без хирургических манипуляций, таких как трепанация черепа и др. и связанных с ними рисков. С другой стороны в большинстве случаев эффект от радиохирургии отсрочен (для доброкачественных опухолей на полгода-год, для метастазов на 3 месяца), вследствие чего для пациентов, с острыми симптомами в ряде случаев оказывается предпочтительней хирургия.

Одноразовое подведение высокой дозы накладывает ограничения на размер очага (3.0÷3.5 см для опухолей головного мозга), так как с ростом размера очага возрастает и дозовая нагрузка на прилегающие здоровые ткани, а, следовательно, возрастает риск постлучевых осложнений. В таком случае альтернативой радиохирургии (кроме хирургии) является также радиотерапия, в которой за счёт фракционирования — подведения дозы за несколько сеансов, снижается риск подобных повреждений. При этом в отличие от радиохирургии используется не только различие в радиочувствительности облучаемого очага и прилежащих тканей, но также и различие в скорости их восстановления. С другой стороны фракционирование требует многократной укладки пациента, что значительно снижает точность радиотерапии по сравнению с радиохирургией. Кроме того, кривая зависимости доли погибших клеток от дозы за фракцию имеет макси-

мум в предельном случае первой фракции, т. е. соответствует случаю радиохирургии, что является дополнительным плюсом радиохирургии по сравнению с радиотерапией.

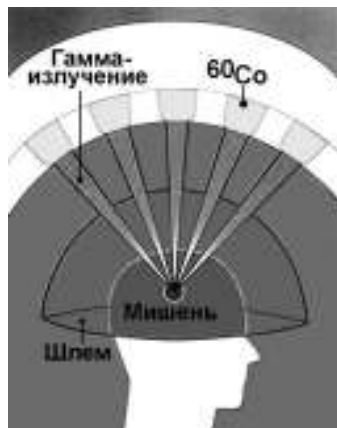


Рис. 1. Схема действия установки гамма-нож.

Строго говоря, стереотаксическая радиохирургия не является хирургической процедурой. Она обеспечивает одну высокую дозу точно ориентированного излучения. Хотя применение радиохирургии часто ограничивается периодом однодневной сессии, врачи иногда рекомендуют несколько этапов лечения, особенно при опухолях размером больше 3 см в диаметре. Когда проводится от двух до пяти фракций, эту процедуру принято считать фракционированной радиохирургией. Если проводится более пяти этапов лечения, то говорят о стереотаксической радиотерапии.

Стереотаксическая радиохирургия является важной альтернативой инвазивной хирургии, особенно при опухолях и аномалиях кровеносных сосудов, расположенных глубоко в мозге или вблизи жизненно важных его областей. Радиохирургия применяется для лечения рака и удаления многих видов опухолей головного мозга и глаз, позвоночника, метастаз, спинного мозга и нервов, рака простаты, доброкачественных и злокачественных опухолей, первичных или метастатических, одиночных или множественных. Иногда радиохирургия проводится после нейрохирургических операций для лечения остаточных опухолевых клеток. Радиохирургия используется для лечения клубка расширенных кровеносных сосудов, который нарушает нормальный поток крови в мозгу, а иногда кровоточит. Эти клубки являются основной причиной инсульта у молодых людей.

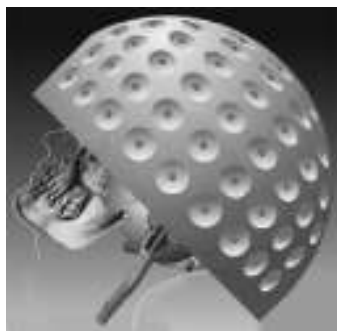


Рис. 2. Шлем для установки гамма-нож.

После лечения доброкачественные опухоли обычно уменьшаются в течение периода от 18 месяцев до двух лет. Злокачественные опухоли и метастазы могут сократиться более быстрыми темпами, даже в течение нескольких месяцев.

К недостаткам радиохирургии относятся малые размеры патологического очага и отсроченность результата; к преимуществам — одномоментность (по сравнению с радиотерапией), снижение хирургических рисков, высокая степень комфортности. По сравнению с радиохирургией с использованием линейных ускорителей гамма-нож имеет несколько большую пространственную точность (лучше 0.5 мм), меньшую равномерность дозы внутри мишени (наиболее распространено облучение 50% изодозой, тогда как на линейных ускорителях используются изодозы 80-90%).

Используемые для радиохирургии установки обычно включают в себя линейные ускорители электронов. Непосредственно для борьбы с опухолями используется интенсивное тормозное электромагнитное излучение

в рентгеновском или γ -диапазоне. Установки для рентгеновской гамма-хирургии носят названия X-нож, гамма-нож, кибер-нож и т.п. В качестве «гамма-ножа» выступают и мощные кобальтовые пушки, источником излучения в которых является радионуклид ^{60}Co .

Гамма-нож — установка для стереотаксической радиохирургии патологий головного мозга.

В установке типа гамма-нож (*Gamma Knife*) размещены многочисленные источники высокосконцентрированных пучков γ -лучей, направленных в зону поражения. Типичная установка располагает 201 источником ^{60}Co с начальной активностью 30 Ки (1.1 ТБк) каждый. Источники расположены в защитном кожухе по диаметру полусферы. Дозовое поле близко к сферическому. Диаметр изодозовой сферы определяется вторичным сменным коллимационным шлемом из вольфрама. Многочисленные лучи могут быть сконцентрированы в сфере радиуса 0,5 мм. Каждый отдельный луч безвреден для здоровья, а в точке их пересечения происходит уничтожение пораженного болезнью участка.

Кобальтовые источники вращаются вокруг невидимой точки фокуса в теле пациента, что позволяет снизить интенсивность излучения, проходящего через здоровые ткани, до безопасного уровня. При этом несколько пучков направляются с разных сторон на одну и ту же мишень. С каждого пучка к мишени подводится порядка 10 сГр. В точке пересечения пучков идет массовое повреждение раковых клеток. Прецизионный аппарат крутится вокруг этой, выбранной врачом точки в теле пациента, при этом больной не может двигаться. Применяются специальные приспособления,



позволяющие зафиксировать положение головы больного (например, для лечения опухолей мозга) или нивелировать эффект от дыхания (для лечения рака легких) и т.д.

Рис. 3. Фиксация головы пациента в установке типа гамма-нож.

Гамма-нож идеально подходит для обработки небольших и средних размеров опухолевых поражений (размер

опухоли — до 3,5 сантиметров).

В современной установке «*Leksell Gamma Knife® Perfexion*» несколько шлемов заменены на единственную роботизированную систему с автоматическим изменением коллиматоров в соответствии с планом лечения, что существенно сократило время лечения. На установке проводится точное локальное облучение различных труднодоступных опухолевых образований головного мозга и области голова-шея, в том числе — некурабельных (невралгия тройничного нерва, опухоли в шейном отделе позвоночника и спинного мозга). Так, невриноу слухового нерва невозможно удалить обычным хирургическим путём, однако потерянный пациентом слух может восстанавливаться уже во время сеанса радиохирургии в аппарате гамма-нож. Применение «*Leksell Gamma Knife*» не имеет ограничений в отношении локализации патологических образований.

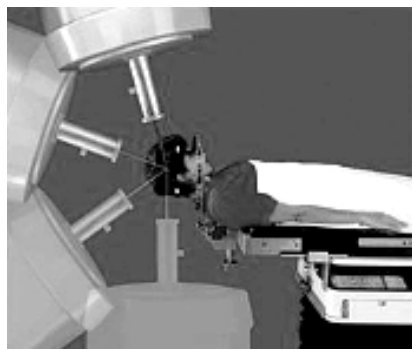
Стереотаксическая радиохирургия с применением установки «гамма-нож» является эффективным и достаточно безопасным методом лече-

ния пациентов с различными видами рака, позволяющим достигать хороших результатов, с сохранением на высоком уровне качества жизни больных при низкой вероятности развития осложнений. Имеется возможность проведения лечения целого ряда заболеваний амбулаторно, без анестезиологического, реанимационного и реабилитационного сопровождения, что обуславливает экономическую эффективность радиохирургии.



Рис. 4. Установка для лучевой хирургии.

В начале лечения на голове пациента под местной анестезией специальными шипами фиксируется стереотаксическая рама. Далее проводятся диагностические исследования (компьютерная томография и др.), с использованием *локалайзеров*, надеваемых на стереотаксическую раму, и обеспечивающих привязку томографических координат к координатам рамы. На основе полученных изображений, с помощью компьютера разрабатывается план лечения, который передаётся на пульт управления установкой. Планирование осуществляется путём выбора числа изоцентров, их положения, веса, угла наклона головы, исключаемых направлений пучков. При этом учитывается расположение и форма опухоли, прилежащих здоровых тканей, критических органов, а также общая дозовая нагрузка на голову пациента. Пациент укладывается на лечебный стол, его голова фиксируется в системе позиционирования, таким образом, чтобы выбранная мишень совпадала с изоцентром аппарата. Проводится проверка положения изоцентров и их достижимости, после чего персонал покидает помещение, лечебный стол задвигается внутрь аппарата, где и происходит облучение. В процессе облучения с пациентом поддерживается двусторонняя аудио- и односторонняя видеосвязь. Сам процесс лечения абсолютно безболезненный. Время процедуры составляет от 10 минут до нескольких часов, в зависимости от типа патологии, числа опухолей, их



размера и расположения. После окончания облучения, рама снимается с головы пациента, после чего пациент может покинуть лечебное заведение.

Рис. 5. Схема функционирования системы икс-нож.

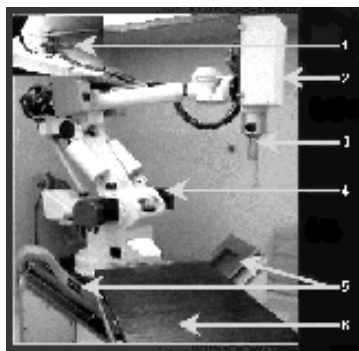
Помимо изотопных источников в радиохирургии нашли применение линейные ускорители электронов, генерирующие интенсивное электромагнитное в рентгеновском энергетическом диапазоне. Медицинским линейным ускорителем выполняют радиохирургию на больших опухолях в течение одной сессии или в ходе нескольких сессий, которые называются фракционированной стереотаксической радиотерапией. Представителями таковых яв-

ляются установки «Икс-нож» (*XKnife*), «Кибер-нож» (*CyberKnife*) и *Novalis Tx™* (Новалис).

Икс-нож (*X-Knife*) — медицинский линейный ускоритель, оснащенный дополнительным оборудованием, включающим в себя коллимационные устройства, стереотаксические рамки, стереотаксические локалайзеры и специальное программное обеспечение для планирования процедуры радиохирουργии и управления работой ускорителя. Благодаря простоте настройки и использованию линейных ускорителей, *X-Knife* получил большое распространение.

Система *XKnife* — технологический стандарт для радиохирουργии. Она превращает медицинский линейный ускоритель в гибкий, мощный и универсальный комплекс, применение которого увеличивает продолжительность и качество жизни онкологических больных.

Система *XKnife* представляет собой набор стереотаксических инструментов, коллимационные устройства, лазерные позиционеры, модуль фиксации малого таза пациента, устройства слежения за дыханием пациента и управляющее программное обеспечение с модулем дозиметрии. Указанные элементы системы устанавливаются на любой линейный ускоритель без дополнительных доработок и модификаций. Функциональные достоинства метода очевидны: чисто (без радиоактивного загрязнения), эффективно (легко удаляются множественные неоперабельные опухолевые



метастазы), бескровно (лечение проводится в 40% случаев амбулаторно).

Рис. 6. Установка кибер-нож: 1 — трубка для рентгеновской КТ, 2 — 6 МэВ линейный ускоритель, 3 — коллиматор, 4 — гентри, 5 — кремниевый детектор рентгеновского излучения, 6 — ложе для пациента.

Кибер-нож (*CyberKnife*) — автоматизированная система стереотаксической радиохирουργии, состоящая из трёх основных компонентов: 1) Лёгкий линейный ускоритель (LINAC) — генератор γ -лучей с энергией 6 МэВ; 2) Робот с подвижной «рукой», способный манипулировать закреплённым на ней линейным ускорителем под самыми разными углами; 3) Несколько рентгеновских камер (устройства слежения и обработки изображений), которые объединены с программным обеспечением для отслеживания позиций пациента и опухоли. Рентгеновские камеры в процессе лечения периодически получают изображения пациента и используют эту информацию для нацеливания пучка излучения, испускаемого линейным ускорителем.

Робот играет важную роль в нацеливании ускорителя. Когда во время лечения пациент перемещается, рентгеновские камеры обнаруживают и фиксируют изменение в его позиции, то робот подстраивает и направляет линейный ускоритель ещё до вывода пучка излучения. Этот процесс обеспечивает точное направление излучения во время лечения злокачественных и доброкачественных опухолей.

При радиохирουργии лёгкого система способна отслеживать мягкие ткани организма. Она позволяет получать чёткие изображения раковой опухоли или метастаз и использовать их для точной ориентации пучка излучения, что позволяет оптимизировать дозы, получаемые опухолью и здоровой тканью. Эта технология обеспечивает неинвазивное лечение он-

кологических больных; позволяет отслеживать движения опухоли с непрерывным контролем по изображению на протяжении всего лечения; устраняет инвазивные операции и уменьшает время лечения; динамически отслеживает цели облучения, которые движутся вместе с дыханием; обеспечивает минимальное облучение здоровых тканей и критически важных структур; позволяет пациенту нормально дышать во время лечения.

Опираясь на систему высокоточного рентгеновского 3D-изображения, установка Кибер-нож сопоставляет движения опухоли с дыхательными движениями, динамично направляя линейный ускоритель для доставки (непрерывно в течение всего дыхательного цикла) пучков излучения точно в движущуюся опухоль. Система синхронизации позволяет



врачам-онкологам лечить сложные движущиеся опухоли с точностью ориентации, необходимой для радиохирургии.

Рис. 7. Кибер-нож.

Линейный ускоритель Новалис (Novalis) – система, позволяющая проведение радиохирургических операций без необходимости фиксации жёсткой рамы на голове. Данный способ связан с гораздо меньшими неудобствами и значительно легче переносится пациентом.

Медицинский линейный ускоритель Новалис (Novalis) предназначен для радиохирургии позвоночника, которая требует большого опыта и сложного оборудования, поскольку «мишень» расположена очень близко к спинному мозгу, крайне чувствительному к повреждающему воздействию облучения. В системе Новалис сформированные лучи позволяют реализовать различные методы лечения, в том числе интенсивно-модулированную радиохирургию (ИМРХ). Здесь высокие дозы направлены на поражённые ткани, а спинной мозг остаётся защищённым от радиации. Новалис оснащён роботизированным столом, способным менять положение в шести



плоскостях при помощи сложной системы детекторов инфракрасного излучения и интеллектуального стереометрического контроля.

Рис. 8. Линейный ускоритель «Новалис».

Система позволяет проводить и другие виды радиохирургического лечения, в том числе на печени, лёгких и простате.

Процессу лечения системой Кибер-нож могут быть под-

вергнуты опухоли головного мозга и глаз; опухоли спинного мозга и позвоночника; метастазы экстракраниальных опухолей мозга и поражения внутренних органов и др.

Важное применение установки типа гамма-нож нашли в лечении рака простаты. Методы лечения рака предстательной железы включают конформную лучевую терапию, интенсивно модулированную радиотерапию с высоким разрешением и контролем по изображению (*IMRT*), а также брахитерапию рака простаты. Кибер-нож лечит рак простаты без разрезов с помощью облучения радиацией. Отличием от обычной наружной лучевой терапии в том, что Кибер-нож характеризуется точной направленностью пучков радиации в области опухоли. Локализация простаты во время сеанса терапии может меняться, что связано с движением петель кишечника, давлением газов и мочевого пузыря. Кибер-нож способен контролировать локализацию простаты прямо во время сеанса облучения. Это позволяет пациенту лежать спокойно и избежать дискомфорта длительной фиксации, а кроме того, снижает риск облучения окружающих здоровых тканей. В результате, весь курс лечения занимает от одного до пяти дней.

Лечение рака простаты системой радиохирургии Кибер-нож даёт мужчине возможность сохранить важную функцию мужского организма – потенцию и сексуальную активность, т.к. лечение и удаление опухоли рака простаты неинвазивное и является хорошей заменой хирургической операции по лечению рака предстательной железы или вообще её полному удалению.

Другим примером является использование радиохирургии для борьбы с аденомой гипофиза мозга, которая располагается среди тканей головного мозга, чем и затрудняется её лечение. Ещё одним примером является лечение невриномы слухового нерва. Операция является бескровной и амбулаторной, а по времени занимает от одной до пяти лечебных фракций. Кибер-нож и аналогичные системы применяются и для лечения рака печени, поджелудочной железы, почки, лёгкого, шеи и головы. Методами радиохирургии удаляют метастазы в позвоночнике.

11. БРАХИТЕРАПИЯ

Помимо фотонной терапии, осуществляемой внешними источниками ионизирующего излучения, в радиационной медицине нашли применение методы брахитерапии, основанные на непосредственном контакте закрытого источника излучения с облучаемой биологической тканью. Один из методов брахитерапии основан на внутримолостном облучении, при котором источник излучения вводят через естественное отверстие в полость матки, мочевого пузыря, полость рта и др. Другой способ предусматривает внутритканевое облучение. В этом случае в биологическую ткань шьют капсулы с радиоактивным изотопом. Наконец, в третьем методе используются аппликаторы, изготовленные из радионуклидов с различными типами распада.

В данной главе мы рассмотрим методические особенности различных вариантов брахитерапии.

11.1 Сущность метода брахитерапии

В брахитерапии закрытые источники ионизирующего излучения помещают непосредственно в злокачественную опухоль или рядом с ней, что даёт терапевтический эффект.

Дадим некоторые определения.

Облучение внутримолостное – облучение источником излучения, вводимым в какую-либо полость тела пациента.

Облучение внутримолостное – облучение плода при наружном или внутреннем облучении беременной женщины (в эксперименте – животного).

Облучение внутреннее – облучение, при котором источником излучения является вещество, поступившее в организм с вдыхаемым воздухом, пищей, водой и т. п. или искусственно введенное.

Контактные методы – методы лучевой терапии, когда источник излучения вовремя лечения находится в непосредственной близости от опухоли или в ее ткани. Включают виды: внутримолостная; внутритканевая; радиохирургическая; аппликационная; близкофокусная рентгенотерапия; метод избирательного накопления изотопов.

Сочетанные методы лучевой терапии – сочетание одного из методов дистанционного или контактного облучения.

Комбинированные методы лечения злокачественных опухолей: лучевая терапия и хирургическое лечение; лучевая терапия и химиотерапия.

Брахитерапия – радиотерапия, в которой источник ионизирующего излучения (^{226}Ra , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs , ^{60}Co) вводится внутрь пораженного органа. Преимущество метода заключается в возможности подведения максимальных доз лучевой терапии непосредственно на опухолевый очаг и в зону интереса при минимизации воздействия на критические органы и смежные ткани.

Брахитерапия – оптимальный метод лечения пациентов со злокачественным поражением различных органов: матки, влагалища, предстательной железы, пищевода, прямой кишки, глаз и др. Существуют различные разновидности брахитерапии, различающиеся по локализации: внутримолостная (гинекология, проктология), внутритканевая (простата), внутримолостная (пищевод, бронхи), поверхностная (аппликационная), внутрисосудистая и др., по способу применения: ручная – установка и удаление излучающего элемента производится вручную, автоматизированная – дистанционная загрузка источника (источник находится в специальном

контейнере и при выполнении процедуры автоматически доставляется в запланированную точку аппликатора по подводящим каналам, а затем возвращается в хранилище источника).

11.2 Внутриполостное облучение

Внутриполостная брахитерапия используется при локализации опухоли в органах, имеющих полостное строение (носоглотка, матка, мочевой пузырь, прямая кишка и др.). В этом случае ионизирующее излучение по естественным полостям в организме человека доставляется в зону интереса. Эта форма брахитерапии особенно распространена при опухолях матки, влагалища, анального канала, простаты и прямой кишки. Рассматриваемая технология также применяется для лечения органов, образующих просвет: пищевода, бронхов, жёлчных протоков и пр.

Внутриполостная терапия классифицируется в зависимости от мощности дозы: *LDR* (*Low dose - rate*) – низкая мощность дозы ($0.4 \div 0.8$ Гр/ч); *HDR* (*High dose rate*) – высокая мощность дозы (> 0.5 Гр/мин). Низкодозная брахитерапия, с источником ^{137}Cs , начальная активность которого составляет 1480 МБк (40 мКи) требует времени облучения 8 часов. Высокодозная брахитерапия с источником ^{192}Ir (начальная активность 370 ГБк (10 Ки)) позволяет установить требуемую дозу в отдельных фракциях в пределах нескольких минут. *PDR* (*Pulsed dose-rate*) – циклическое введение источника *LDR*. Это одновременная продолжительная *LDR* брахитерапия под управлением последовательности небольших *HDR* фракций. Источником для *PDR* является ^{192}Ir с начальной активностью 37 ГБк (1 Ки). Так как у ^{192}Ir $T \approx 74$ дн., то замена источников осуществляется 1 раз в 3 месяца.

Внутриполостное облучение выполняется различными способами.

На первом этапе развития радиотерапии, врач вводил в естественную полость радиоактивный изотоп и оставлял его там на некоторое время. В качестве закрытого источника излучения использовали соли радия (^{226}Ra), мезотория (^{228}Ra и ^{228}Ac), тория (^{232}Th), образующие эманации (^{220}Rn и ^{222}Rn) и γ -излучающие продукты распада. Для лечения применяли иглы, заключенные в платиновые трубочки; толщина стенок платины (фильтр, задерживающий α - и α -лучи радия) – 0,4 мм. Мезоторий дешевле радия, длительность его действия короче. Торий применяется в виде палочек в золотой оболочке (фильтр).

Операция с подобными источниками излучения была опасна для обслуживающего персонала и требовала специально оборудованного помещения. С изобретением дистанционного управления погружением радиоактивного источника в полости тела пациента эта проблема была решена.

Современная аппаратура обеспечивает последовательное введение в полости эндостатов и радиоактивных препаратов по заранее запланированной программе лечения.

Эндостат – функциональная часть аппарата, вводимая во внутренние полости человека через естественные каналы, предназначенная для размещения и пространственной ориентации источников ионизирующего излучения относительно очага заболевания.

Методика последовательного введения неактивных эндостатов и радиоактивных препаратов называется афтерлодинг («*afterloading*»).

Для подведения радиоактивного препарата непосредственно к опухоли используют специальные приспособления — эндостаты, представляющие собой систему полых металлических трубок, имеющих изгибы (рис. 1). Эндостаты вводят в естественную полость. Эндостаты фиксируют по отношению к опухолевому очагу и с целью контроля их расположения выполняют рентгенографию в двух проекциях. На втором этапе в каналы эндостата вводят источники излучения. Радиоактивный источник жёстко фиксирован к тросу, с помощью которого возможно его поступательное перемещение с заданным шагом и временем в каждой позиции. Автоматическое выполнение заданной программы облучения обеспечивает компьютеризированный блок управления. Подобная методика даёт терапевтический эффект и позволяет избежать лучевого повреждения здоровых окружающих тканей.

Задача облучения внутренней полости заключается в создании в заданном объёме дозного максимума. Например, при облучении всего пищевода дозовое поле имеет форму кругового цилиндра диаметром 6÷8 см длиной 18÷20 см. При этом дозный максимум должен включать всю опухоль, возможные участки внутрисстеночного метастазирования, а также околопищеводные зоны регионарных лимфатических узлов. Оптимальная поглощённая доза в очаге, при которой наблюдается полная резорбция опухоли пищевода, составляет 70Гр при облучении 5 раз в неделю и разовой очаговой дозе 2 Гр при классическом фракционировании дозы. Часто



используют сочетание внутрисполостного и наружного облучения. При этом достигается оптимальное дозное распределение поглощённого излучения.

Рис. 1. Гинекологические эндостаты.

Наиболее широко эту методику применяют при раке шейки и тела матки. Другое важное применение — эндобронхиальная лучевая терапия, поскольку автоматизированное управление подачей источника излучения с использованием пространственно-временной оптимизации особенно важно в тех случаях, когда требуется облучение по двум каналам и более, например, при поражении двух главных бронхов и трахеи. Существующие аппараты позволяют проводить радиотерапию не только главных бронхов и трахеи, но также долевых и сегментарных бронхов.

Для целей внутрисполостной терапии используются долгоживущие радионуклиды — источники гамма- и рентгеновского излучения. Наиболее широко применяемыми радионуклидами являются ^{60}Co ($T=5,27$ лет, $E_\gamma=1,4$ МэВ), ^{137}Cs ($T=30$ лет, $E_\beta=170,8$ кэВ, дочерний $^{137\text{m}}\text{Ba}$ ($T=2,55$ мин) $E_\gamma=661$ кэВ), ^{170}Tm ($T=128,6$ дн, 5 рентгеновских линий, $E=7,4\div84,3$ кэВ), ^{192}Ir ($T=73,83$ дн, $E=0,41\div0,618$ МэВ), ^{182}Ta ($T=120$ дней, $E=1,13\div1,22$ МэВ), ^{226}Ra ($T=1600$ лет, $E=0,5\div1,5$ МэВ). Для сравнения их радиационных возможностей укажем, что 1 Ки ^{137}Cs на расстоянии 1 м в течение 1 ч создаёт

дозу, равную 0,314 Р/ч/м, 1 Ки ^{192}Ir в тех же условиях создаёт дозу 0,5 Р/ч/м, а точечный источник ^{182}Ta активностью 1 мКи на расстоянии 1 см обеспечивает мощность дозы, равную 6,13 Р/ч.

В типичном аппарате для брахитерапии используются источники излучения с изотопом ^{60}Co , ^{137}Cs или ^{192}Ir в герметичных ампулах из нержавеющей стали, имеющих наружный диаметр 3 мм и длину 14 мм. Комплект из семи источников размещен в защитном контейнере хранилища, снабженном тремя автономными каналами для хранения, транспортирования по шлангам в эндостаты и возврата источников излучения в хранилище. Суммарная активность комплекта источников излучения 37 ГБк (1 Ки). Подача источников излучения из хранилища в эндостаты, предварительно установленные в полости тела (и обратно), производится дистанционно по нескольким гибким шлангам-ампулопроводам сжатым воздухом.

В рентгенобрахитерапии используются специально предназначенные для этой цели генераторы рентгеновского излучения. Если источником излучения является рентгеновская трубка (максимальное напряжение 100 кВ), то тубус близкофокусного рентгеновского аппарата вводится непосредственно в полость тела. Если источником излучения является миниатюрный ускоритель электронов, то энергию электронов трансформируют в энергию тормозного рентгеновского излучения (сплошной спектр, максимальная энергия 50 кэВ). При простейшей модификации можно аппаратуры переходить к внутрисполостной терапии γ -излучением и электронными пучками.

Преимущество использования рентгеновских трубок и ускорителей – безопасность для персонала, поскольку мягкое рентгеновское излучение полностью поглощается организмом больного и не представляет опасности для окружающих. Нет необходимости в специально оборудованном помещении. Кроме того, излучение возникает только при подаче электроэнергии на аппаратуру. Выключенная аппаратура совершенно безопасна.

Подобные установки используются для высокодозной внутрисполостной брахитерапии. Они обеспечивают мощность дозы выше 12 Гр/час, так что требуемая доза накапливается за несколько минут.

Пучки ускоренных электронов используются, например, для борьбы с опухолями матки. С этой целью во влагалище вводится пучок электронов от ускорителя. Внутрисполостное облучение направлено на облучение первичной опухоли шейки матки и окружающих тканей в радиусе 2 см. В этом случае очаговая доза не должна превышать 75 Гр. Внутрисполостное облучение может быть выполнено также при помощи близкодистанционной рентгенотерапии или электронной терапии с помощью влагалищного тубуса. При ежедневном облучении дробными дозами в 5 Гр достигается общая очаговая доза в 50 Гр.

Внутрисполостную бета-терапию проводят путем введения в полости тела коллоидного раствора радионуклида (^{90}Y , ^{32}P , ^{198}Au и др.), который медленно всасывается, и благодаря этому, обеспечивается длительное облучение. При выборе источника β -излучения предпочтение отдают радионуклидам с высокой энергией β -частиц и относительно коротким периодом полураспада (от 2 дней до 2 недель — практически полного распад радионуклида в течение курса лечения). Внутрисполостная бета-терапия показана

при метастатических поражениях плевры и брюшины, папилломах мочевого пузыря, с целью профилактики имплантационных метастазов после хирургических операций по поводу рака желудка, легкого, яичников и др.

Безопасность брахитерапии обеспечивается дозиметрией, которая включает в себя измерение начальной активности источника, оценку факторов ослабления для эндостатов, проверку позиции остановки источника.

11.3 Внутритканевая брахитерапия

Внутритканевая брахитерапия применяется с целью лечения органов, преимущественно обладающих тканевой структурой: рак языка, слизистой оболочки полости рта, нижней губы, гортани, мочевого пузыря, вульвы, рецидивы рака молочной железы, предстательной железы, новообразований органов грудной клетки и брюшной полости и др. В этом случае радиоактивный микроисточник внедряется в пораженную ткань при помощи радиоактивных игл, нейлоновых нитей, золотых гранул или аппликаторов, содержащих в качестве источников γ -излучения ^{60}Co , ^{182}Ta , ^{192}Ir , ^{198}Au или аппликаторов. Внутритканевый источник на основе ^{169}Yb используется для высокодозовой брахитерапии опухолей.

Используются «временные» источники (^{192}Ir и др.), которые вводятся в тело пациента на какое-то определённое время, но потом удаляются, и постоянные источники (йод, палладий), которые остаются в теле пациента после лечения.

Табл. 1. Характеристики некоторых изотопов для внутритканевой лучевой терапии

Изотоп	Период полураспада	Средняя энергия	Поглощенная доза при лечении (рака предстат. железы)
^{125}J	60 дней	28,5 кэВ	145–160 Гр
^{103}Pd	17 дней	20,8 кэВ	110–115 Гр
^{131}Cs	9,7 дней	30,4 кэВ	90–100 Гр

Табл. 2. Характеристики изотопов, используемых в брахитерапии.

Радионуклид	T	Тип распада (%)	Энергия частиц, кэВ
^{32}P	14,26 дн	β^- (100)	690
^{137}Cs	30,04 лет	β^- (95,34)	662
^{192}Ir	73,8 дн	β^- (100)	380
^{198}Au	2,69 дн	β^- (100)	412
^{125}J	59,4 дн	ЭЗ (100), γ	28, 31,4, 35,5
^{169}Yb	32,02 дн	ЭЗ (100), γ	93
^{103}Pd	16,99 дн	ЭЗ (100), γ	21 (средняя)
^{143}Pr	19,12 час	β^- (96,3)	809
^{153}Sm	46,28 час	β^- (100)	223
^{170}Tm	128,6 дн	β^- (99,87)	66,39
^{106}Ru	1,02 лет	β^- (100)	3540

При лечении временными имплантами осуществляется либо продолжительное воздействие низкими дозами от источника низкой активности, либо воздействие высокими дозами источниками с высокой активностью. Из-за больших доз радиации лечение плохо переносится, поэтому необходимо фракционное лечение. Поскольку источник остаётся в опухоли на протяжении всего времени имплантации и воздействует на соседние органы, он не может оставаться там более 2 дней.

Самый распространенный вид брахитерапии основан на введении постоянных имплантов. В этом случае источники излучения остаются в облучаемом органе и обеспечивают радиацию в течение нескольких недель или месяцев. При использовании ^{125}J (60 дн) основная доза доставляется в первые 60 дней и остальное — в уменьшающейся дозе в течение следующих 6 месяцев. Палладий ^{103}Pd имеет период полураспада 17 дней, что в 4 раза короче, чем ^{125}J . Палладий с высокой удельной активностью используется для лечения опухолей с высокой степенью злокачественности, которые растут очень быстро. Более низкая энергия излучения ^{103}Pd (20÷23 кэВ) по сравнению с ^{125}J (27÷35 кэВ) приводит к меньшему проникновению в ткани, что даёт более слабое облучение прилегающих к опухоли тканей. Преимущество постоянной имплантации заключается в том, что лечение проводится однократно и может выполняться амбулаторно

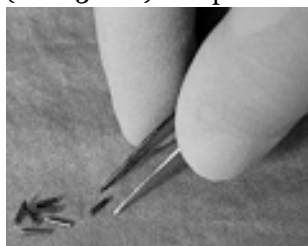
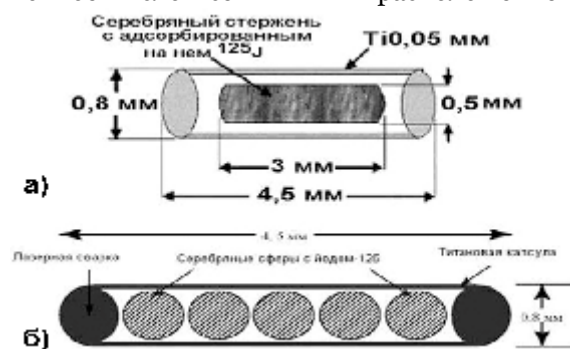


Рис. 2. «Семена» — микроисточники излучения для брахитерапии, имплантируемые непосредственно в опухоль.

В одном из вариантов тканевой брахитерапии с постоянными имплантами, в опухоль вводятся десятки микроисточников. Облучение продолжается в течение 5 дней, суммарная доза достигает 70 Гр.

Обычно закрытые источники для внутритканевой терапии представляют собой капсулы из биосовместимого материала длиной менее 0,5 см, и диаметром менее 1 мм. Подобные импланты иногда называют «семенами». Источниками излучения являются такие изотопы, как ^{103}Pd (17 дн, $E_{\text{ср}}=20,9$ кэВ), ^{125}J (60 дн, $E_{\text{ср}}=28,5$ кэВ), ^{131}Cs (9,7 дн, $E_{\text{ср}}=30,4$ дн), ^{169}Yb ($T=32,026$ дн, $E_{\text{э3}}=909$ кэВ), ^{193}Ir ($T=10,53$ дн, $E_{\gamma}=73\div874$ кэВ), ^{198}Au ($T=2,7$ дн, $E_{\beta}=1,37$ МэВ, $E_{\gamma}=0,411$ МэВ), ^{182}Ta ($T=115,1$ дн, $E_{\gamma}=31,7\div264$ кэВ). Точное число «семян» и их расположение в опухоли рассчитывается при



предварительном планировании терапии.

Рис. 3. Схематическое изображение источника излучения: а — источник с равномерным распределением активности; б — источник с нервномерным распределением активности.

Обычно «семена» представляют собой полые цилиндры (капсулы) длиной 4,5 или 5 мм, диаметром 0,8 мм и толщиной стенок 0,002 мм. Изготавливаются они из титана. Концы капсул герметизируются лазерной сваркой. Герметизация исключает непосредственный контакт биологической ткани с радионуклидом. Поэтому их можно использовать для лечения пациентов, имеющих аллергию на радиоактивное вещество (например, на йод). Поскольку температура плавления титана 1941К, то он весьма устойчив ко всем процедурам стерилизации. Более того, капсулы с радионуклидом сохраняются даже после кремации тела больного.

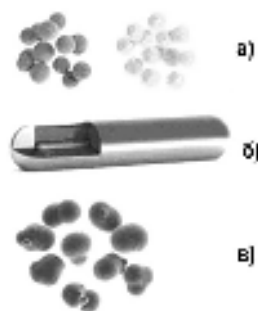


Рис. 4. Микроисточники на основе аморфных ществ с применением нанотехнологий: а – стеклянные и полимерные микросферы с изотопом ^{90}Y ; б – микроисточники для брахитерапии; в – основная часть микрокапсулы – сплав кремния высокой чистоты и фосфора, внешний слой наномодифицирован (улучшение биосовместимости и фиксации в тканях изотопа ^{32}P).

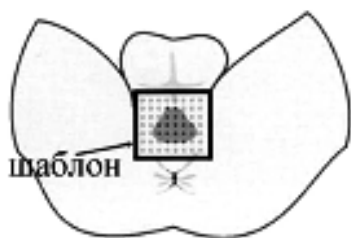
В России выпускаются микроисточники излучения в виде титановых капсул с модифицированной поверхностью для лучшей визуализации ультразвуком. Внутри неё находится золотая проволока – рентгеновский маркер и радионуклид, включённый в серебряную или графитовую матрицу (например, ^{125}J используется в виде йодида серебра), внедрённый внутрь полимерных бусинок или гранул ионно-обменной смолы.

Другой вид микроисточников – «свободные зёрна» – представляют собой наноструктурированные микросферы из частиц полимера, стекла или кремния диаметром 30 микрон, в структуру которых включены атомы радиоактивного изотопа.

Микроисточники могут быть фиксированы на полимерной рассасывающейся нити, что имеет следующие преимущества: отсутствие риска миграции зёрен, правильное геометрическое расположение зёрен – точная дозиметрия, быстрая зарядка полых игл – сокращение времени процедуры и продолжительности воздействия радиации на оператора, безопасность хранения и транспортировки. К тому же, обладая низким Z , полимер слабо поглощает излучение, что позволяет уменьшить активность радионуклида.

Микроисточники излучений предназначены для лечения рака предстательной железы, печени и поджелудочной железы.

Рис. 5. Положение источников излучения при терапии рака простаты.



Внутриканальную лучевую терапию предстательной железы проводят путём имплантации закрытого источника гамма-излучения (например, ^{125}J) непосредственно

в пораженную опухоль предстательную железу. Имплантация микроисточников проводится в опухоли, обладающие низкой или средней радиочувствительностью. Метод может использоваться для лечения как основного заболевания (например, рака простаты), так и для лечения остаточных явлений после иссечения первичной опухоли.

Технология предусматривает трансректальный доступ под контролем ультразвука с использованием специального шаблона, который позволяет точно доставлять радиоактивные зерна («семена») с помощью игл в нужное место предстательной железы.

Подобная техника применяется для визуализации точного положения радиоактивных источников в простате, её можно осуществить подкожно под ультразвуковым контролем. Источники излучения вводятся в простату с использованием шаблонной сетки. Иглы вводятся через кожу про-

межности закрытым способом. Общая доза радиации в простате и её распределение рассчитываются компьютерной программой.

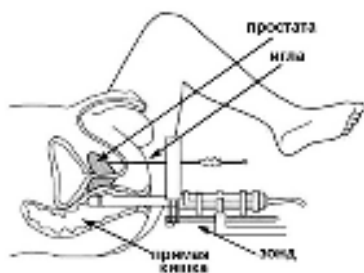


Рис. 6. Введение источника излучения в простату и ультразвуковой контроль.

Процедура имплантации источника проводится в операционной под общим наркозом и длится чуть более часа. Она хорошо переносится даже пожилыми людьми с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, проходит практически без осложнений и даёт высокий процент выздоровлений даже в случаях, когда процесс уже сильно распространён. Это особенно важно при рецидивном раке предстательной железы. После удаления игл зёрна остаются в простате и обеспечивают нужный уровень радиоактивного излучения в течение нескольких недель и месяцев. Обычно минимальная периферическая доза составляет 160 Гр. Поскольку зёрна доставляются непосредственно в простату, концентрация излучения внутри опухоли в 3 раза выше, чем при дистанционной лучевой терапии, где используются более низкие дозы из-за опасения повредить здоровые ткани. Источник герметичен, поэтому облучения медицинского персонала практически не происходит, и нет необходимости в специальном обустройстве палат, канализации и других повышенных мерах радиационной безопасности. Пациент может выписаться из клиники на следующий день после имплантации и вскоре приступить к своей привычной деятельности.

Брахитерапия пользуется успехом благодаря высокому проценту выздоровления. Если по эффективности брахитерапия сравнима с радикальной простатэктомией, то по количеству осложнений имеет неоспоримые преимущества.



Иногда высокие однократные дозы ионизирующего излучения необходимо создать во время оперативного вмешательства. Существует методика комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией больных раком желудка, прямой кишки, молочной железы, яичников и тела матки, остеогенной саркомой. В данном варианте лучевой терапии используется широкий диапазон однократных доз от 10 до 60 Гр при облучении костного реплантанта.

Рис. 7. Рентгеновский снимок области малого таза с имплантированными источниками.

На сегодняшний день первичный рак печени плохо поддается лечению, метастатический – практически не поддаётся. Единственным методом радикального лечения рака печени остается оперативное вмешательство. Рак поджелудочной железы характеризуется плохим прогнозом. Единственным стандартным методом лечения является химиотерапия в сочетании с резекцией поджелудочной железы, однако такое лечение выполнимо лишь в 10÷25% случаев, а результативность его не высока. В на-

стоящее время перспективным методом лечения рака упомянутых органов является брахитерапия.

Наноструктурированные микросферы на основе сплава кремния и фосфора, содержащие ^{32}P , предназначены для лечения первичного и метастатического рака печени и рака поджелудочной железы, а полимерные микросферы и микросферы на основе аморфных соединений кремния (специальных стёкол) – для лечения метастатического и первичного рака печени. Использование микросфер вызывает значительную регрессию опухоли с переводит её в операбельное состояние, а случае небольшой опухоли к её полному уничтожению.

Для лечения неоперабельного метастатического и первичного рака печени используются микросферы с иттрием-90. Они представляют собой микрочастицы биосовместимого полимера или биосовместимого стекла со средним диаметром 30 микрон. В состав микросферы входит радиоактивный изотоп ^{90}Y являющийся β -излучателем (2,5 дн) со средней длиной пробега β -частиц в ткани 2,5 мм. Принцип действия основан на закупорке сосудов опухоли микросферами, избирательном накоплении их в опухоли и её разрушении направленным облучением. Радиоактивные микросферы в количестве нескольких миллионов, вводятся через катетер, помещаемый в печёночную артерию, непосредственно к очагу опухоли. Микросферы селективно локализуются в сосудистой сети опухоли. Этот метод позволяет доставлять терапевтическую дозу радиации непосредственно к опухолевому очагу, при минимальной дозовой нагрузке на здоровые ткани.

В тканевой брахитерапии нашли применение РФП на базе липосом.



Рис. 8. Применение микросфер с ^{90}Y для борьбы с раком печени.

Липосомы — самопроизвольно образующиеся в смесях фосфолипидов с водой замкнутые пузырьки. Их стенка состоит из одного или нескольких бислоёв фосфолипидов (слоёв толщиной в две молекулы), в которые могут быть встроены другие вещества (например, белки). Внутри липосом содержится раствор.

Липосомы широко применяются в экспериментальной онкологии. Однако, есть ряд трудностей использования липосом в медицине: 1) липосомы поглощаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы, причём большее их количество находится в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и кровотоке, поэтому доставка лекарственных препаратов с помощью липосом в другие органы и части организма является сложной задачей; 2) липопротеины, обмениваясь с липосомными липидами, способствуют разрушению липосом и вытеканию наружу их содержимого.

Диаметр липосом варьирует от 20 нм (моноламеллярные везикулы, стенка состоит из одного бислоя) до 50 мкм (мультиламеллярные везикулы, стенка состоит из десятков или сотен бислоёв).

При использовании метода радионуклидной терапии, в том числе для лечения рака печени и поджелудочной железы, имеются очевидные

преимущества: малая инвазивность процедуры имплантации медицинских средств; короткий период пребывания больного в лечебном учреждении после операции; высокая терапевтическая эффективность; низкая вероятность развития осложнений.

Радионуклиды, используемые для рассматриваемого здесь варианта брахитерапии, должны испускать, в основном, рентгеновские кванты с энергией до ~30 кэВ, которые поглощаются преимущественно в опухоли и мало затрагивают здоровые ткани. Это, например, такие радионуклиды, как ^{125}J , ^{103}Pd , ^{137}Cs , ^{169}Yb , ^{192}Ir . Наиболее востребован ^{103}Pd с энергией рентгеновских квантов $20\div 22$ кэВ.

Наибольшее распространение для брахитерапии нашёл радионуклид йода, ^{125}J , который распадается путём электронного захвата с испусканием характеристического излучения с энергиями: 27,2 кэВ (39,8%); 31,0 кэВ (14%); 27,47 кэВ (74,1%); 31,71кэВ (4,30%); 30,94 кэВ (7,20%) и гамма-излучения с энергией 35,94 кэВ (6,67%). Период полураспада ^{125}J составляет 60,1 суток. Источник на основе ^{125}J представляет собой или иглы или гибкие нити, рассасывающиеся в организме. Закрытый источник «J-125 *Rapid Strand*» представляет собой капсулы с титановой оболочкой, фиксированные на рассасывающейся нити, содержащие ^{125}J , осажденный на серебряном стержне. Мощность дозы в воздухе на расстоянии 1 м от одного источника активностью 1 МБк равна 0,035 мкГр/ч. Активность, содержащаяся в одной капсуле лежит в диапазоне от $0,7\cdot 10^7$ до $3\cdot 10^7$ Бк. Материал нити (викрил) после имплантации рассасывается в тканях, капсулы остаются в месте имплантации.

11.4 Аппликационная терапия

Аппликационная гамма-терапия основана на использовании радионуклидов — ^{60}Co , ^{137}Cs . Она показана при поверхностных злокачественных опухолях кожи, если отсутствуют признаки глубокой опухолевой инфильтрации. Облучение осуществляют с помощью аппликатора из различных пластических масс, повторяющего в виде слепка (муляжа) конфигурацию облучаемого участка тела. На наружной поверхности аппликатора размещают источники ^{60}Co или ^{137}Cs . Аппликатор фиксируют на пораженном участке тела и удерживают в течение 10 ч. Разовая доза — 5 Гр; суммарная доза зависит от характера опухолевого очага, скорости его регрессии и может достигать 60 Гр.

Бета-терапия включает облучение различных патологических очагов β -частицами, испускаемыми радионуклидами (^{32}P , ^{114}Ce , ^{90}Sr , ^{90}Y , и др.). Аппликационную бета-терапию осуществляют путём наложения на патологически изменённую кожу или слизистую оболочку β -аппликатора, изготовленного из органического материала, который должен обладать достаточной пластичностью, чтобы его рабочая поверхность плотно соприкасалась с поверхностью патологического очага. В качестве таких материалов применяют тефлон, полиэтилен, поливинилхлорид, ионообменные смолы и др. Аппликационную бета-терапию применяют при поверхностных формах рака кожи, лейкоплакии, опухолевых поражениях роговицы. Радиоактивные изотопы ^{32}P и ^{90}Sr применяют при лечении доброкачественных опухолей сосудов и экзем. В этом случае пропитанную раствором изотопа и высушенную фильтровальную бумагу вырезают нужной формы, помещают

в целлофановый конверт, накладывают на патологический очаг и фиксируют. Сверху на аппликатор накладывают просвинцованную резину толщиной 5 мм для защиты от облучения медперсонала. Дозы излучения на поверхности аппликатора составляют 2÷5 Гр. Стандартные аппликаторы из изотопов с длительным периодом полураспада (^{90}Sr , ^{214}Tl и др.) не вырезают, а экранируют свинцовой фольгой толщиной 1 мм, расположенной на коже вокруг очага поражения. Имеются аппликаторы, изготовленные в форме герметически закрытого цилиндра, содержащего β -излучатель, который с помощью транспортной проволоки вводят в полость.

Внутритканевая бета-терапия заключается в равномерном проникновении ткани опухоли и окружающей её клетчатки коллоидным раствором какого-либо короткоживущего β -излучателя или в имплантации в опухоль рассасывающихся нитей, плёнок или гранул, импрегнированных радионуклидом. Используют коллоидные растворы ортофосфата хрома, цirkонилфосфата (активные по ^{32}P), фторида иттрия (^{90}Y), золота (^{198}Au) и рассасывающиеся материалы, активные по ^{90}Y или ^{32}P . Внутритканевая бета-терапия показана при высокодифференцированных карциномах, фибросаркомах, меланоммах. В офтальмологии для облучения опухолей применяют β -аппликаторы с источниками ^{90}Sr , а при воспалительных заболеваниях — с источниками ^{204}Te , дающими β -излучение с меньшей энергией.

Внутриполостную и внутритканевую нейтронную терапию проводят с помощью ^{252}Cf , являющегося источником смешанного нейтронного и гамма-излучения. Она даёт хорошие результаты при раке шейки матки, языка и слизистой оболочки полости рта.

В последнее время в брахитерапии стали использовать и позитронные излучатели, в частности, для внутрикороарной брахитерапии. Оказалось, что [C-11]-депренил эффективен для лечения ранних стадий болезни Паркинсона.

12. КОРПУСКУЛЯРНАЯ РАДИОТЕРАПИЯ

В настоящее время лучевая терапия использует не только электромагнитное (фотонное) ионизирующее излучение. В медицинских целях применяются пучки ускоренных до высоких энергий элементарных частиц: электронов, нейтронов, пи-мезонов, ионов водорода (протий, дейтерий, тритий), ионов гелия (α -частицы), высокоэнергетических многозарядных тяжёлых ионов (литий, бор, бериллий; углерод, кислород и др.).

В этой главе будут коротко рассмотрены преимущества и недостатки разных вариантов корпускулярной терапии.

11.1 Электронная терапия

Электронная терапия — вид корпускулярной лучевой терапии, заключающийся в облучении патологического очага пучком электронов, ускоренных до высоких энергий. Облучение осуществляется дистанционно на линейных ускорителях, бетатронах и микротронах, генерирующих электроны с энергиями в диапазоне от 1 до 45 МэВ.

Как уже неоднократно упоминалось, биологическое действие ионизирующего излучения зависит от его характеристик, в основном определяемого линейной передачей энергии (ЛПЭ) — средней энергией, поглощаемой средой на единице длины пробега частицы. В зависимости от значения ЛПЭ все ионизирующие излучения делят на редкоионизирующие (ЛПЭ менее 10 кэВ/мкм) и плотноионизирующие (ЛПЭ более 10 кэВ/мкм). Воздействие разными видами ионизирующих излучений в равных поглощенных дозах приводит к разным по величине эффектам. Для количественной оценки качества излучения введено понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ). В первом приближении ОБЭ зависит только от ЛПЭ и возрастает с увеличением последней.

По величинам ОБЭ и ЛПЭ электронное излучение существенно проигрывает фотонному. Напомним, что рентгеновское излучение от трубки мощностью 200-кВ создаёт ЛПЭ 3 кэВ/мкм, тогда как ЛПЭ для электронов с энергией 1-МэВ равно всего 0.25 кэВ/мкм. ОБЭ быстрых электронов ниже ОБЭ γ -излучения у которого ОБЭ=1. Так, ОБЭ электронов с энергией 30 МэВ для инактивации клеток человека равна всего 0,5. Поэтому для успешной электронной терапии применяют большие очаговые дозы (70 Гр), чем при терапии γ -излучением ^{60}Co , и более крупные фракции (до 6 Гр).

Электронное излучение перед фотонным имеет своё преимущество.

Пространственное дозное распределение электронного излучения в тканях характеризуется высоким градиентом дозы. Эта особенность улучшает условия облучения опухоли за счёт уменьшения дозы, приходящейся на окружающие здоровые ткани (действие излучения на кожу сказывается меньше, чем при одинаковой дозе γ -излучения). Ткани, расположенные за облучаемым объектом облучаются слабее, чем рентгеновским и γ -излучением. Положение пика Брега подбирают в зависимости от глубины залегания опухоли. Электронные лучи с энергиями 4÷20 МэВ позволяет облучать опухоли, расположенные на глубине 1÷5 см от поверхности тела человека.

Электронная терапия осуществляется статическими и динамическими методами облучения, кроме того, может быть использовано внутриполостное облучение. Для ограничения поля облучения используют диафрагмы или тубусы, обеспечивающие поля диаметром 4÷12 см.

Для электронной терапии используют электростатический генератор Ван-де-Граафа, бетатрон и линейные ускорители. В зависимости от локализации опухоли энергия электронов изменяется от 1,5 до 40 МэВ в режиме наружного и внутриполостного облучения. Возможности электронной терапии расширяются при использовании решёток, ограничивающих влияние излучения на покровные ткани. При глубоком расположении опухоли (>7 см) целесообразно сочетание пучков электронного и тормозного излучения.

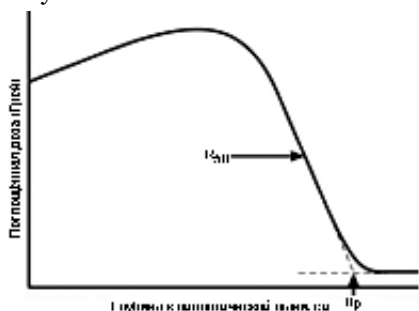


Рис. 1. Распределение дозы, создаваемой моноэнергетическими электронами, по глубине биологической ткани. R_{50} – средний пробег, R_p – экстраполированный (практический) пробег электронов.

При облучении пациента необходимо с учётом анатомии подобрать оптимальный вариант конфигурации дозового поля, который бы обеспечил максимальное поражение очага болезни и минимальное повреждение окружающих тканей.

Для этого применяют блоки и модификаторы луча.

Блоками называются предметы, располагаемые между источником излучения и пациентом с целью отграничения поля лучевого воздействия и придания ему формы. Использование блоков помогает максимально избежать облучения здоровой ткани организма. Сначала локализируют область воздействия с помощью рентгенографии. Врач помечает на снимке участки, которые нужно исключить из облучения. Снимок становится шаблоном для пенопластового щита с выемками, которые заполняют легкоплавким сплавом висмута, олова, свинца и кадмия. После охлаждения блоки вынимаются из пенопласта и закрепляются на прозрачном держателе с надписанным именем больного и правилами ориентировки.

Функция модификаторов луча отличается от функции блоков и заключается в изменении формы поля облучения, исключения из области облучения здоровых тканей при большей однородности дозы в зоне лечения. К таким устройствам относятся болюсы, клиновидные и компенсирующие фильтры. Болюс состоит из вещества, эквивалентного ткани организма, и помещается непосредственно на поверхность тела, результатом чего является увеличение дозы в коже и других поверхностных структурах непосредственно под ним. Техника болюса используется также для выравнивания неровностей поверхности тела с целью более равномерного распределения дозы.

Электронное облучение может создать в определённой области более или менее однородное распределение дозы. Обычно стремятся, чтобы однородная доза создавалась на глубине примерно равной 90% от пробега электронов и резко спадала за этой границей изодозы. Облучаемый объект должен полностью помещаться в этой зоне.

В реальном облучении электронами тела пациента создать равномерное распределение дозы практически невозможно. Объект облучения имеет сложное строение, включая элементы с различной поглощающей способностью излучения: мягкие биологические ткани, кости, газовые полости и т.п. Гетерогенная структура существенно искажает процессы отражения, рассеяния и поглощения излучения. В результате траектория пробега излучения отклоняется от ожидаемого, а в теле пациента появляются «горячие» (переоблучённые области) и «холодные» (недооблучённые) пятна. Распределение дозы становится неоднородным как по поверхности облучаемого тела, так и по глубине.

Электронный пучок обычно проходит несколько коллиматоров. Коллиматор изготавливают из свинца или из легкоплавкого сплава на его основе. При этом учитывается, что электроны с энергией 18 МэВ требуют для своего полного поглощения лист свинца толщиной 10 мм. Для защиты наиболее уязвимых для радиации мест на теле пациента используют защитные экраны. Так, при облучении раковой опухоли губы электронами с энергией 7 МэВ в рот пациента вставляют свинцовую пластину толщиной 4,5 мм.

Болюс используется для увеличения дозы на кожу, для компенсации неравномерности излучения, падающего на поверхность тела, для преодоления гетерогенности структуры облучаемого объекта, а также для лучшего соответствия объёма и формы зоны облучения размерам и форме облучаемого объекта при минимальном облучении нормальных тканей. Болюсы изготавливают из парафина, пенопласта или оргстекла.

Для улучшения равномерности облучения пучок перемещают, или одновременно используют несколько пучков, падающих под разными углами. Часто сочетают фотонное и электронное облучение.

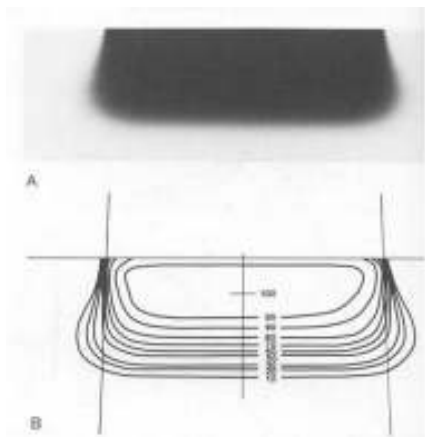


Рис. 2. Пространственное распределение дозы от электронного пучка: а – данные авторадииграфии; б – линии изодоз (глубже 4 см доза практически равна нулю).

Обычно в медицине используют линейные ускорители электронов. Однако в последнее время их теснят малогабаритные бетатроны с выведенным элект-

ронным пучком. Такие ускорители предназначены для лучевой терапии больных с поверхностными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, а также для облучения после интраоперационного амесительства. Они также эксплуатируются в радиологических и хирургических отделениях дерматологического и косметического профиля. Мобильность этих ускорителей, малая стоимость, простота обслуживания, малые габариты, обеспечивают преимущества их по сравнению с существующей аппаратурой подобного назначения. Наборы сменных выравнивающих фольг, аппликаторов и краевых рамок позволяют формировать терапевти-

ческий пучок требуемой энергии (диапазон 6÷9 МэВ), размеров и конфигурации.

Электронную терапию применяют при лечении злокачественных опухолей, расположенных на глубине 1÷6 см — раке кожи, полового члена, верхних дыхательных путей, слизистой оболочки полости рта, губ, бровей, мягкого нёба, слюнных желез, молочной железы, сетчатки глаз, злокачественных лимфомах кожи, метастазов рака в поверхностные лимфатические узлы. В случае поражения кожи при злокачественной лимфоме используют тотальное облучение пучком электронов. Обычно применяют фракционирование с разовой дозой 2 Гр, причём суммарная доза составляет 25—30 Гр. Терапевтическая эффективность метода высока. Благодаря относительно небольшой проникающей способности электронов при электронной терапии не возникают общие лучевые реакции.

11.2 Протонная терапия

Протонная терапия — один из вариантов адронной терапии.

Адроны — общее наименование для элементарных частиц, участвующих в сильных взаимодействиях. Это: протон, нейтрон, гипероны, мезоны и все резонансные частицы.

Адронная терапия — применение для лечения пучков ускоренных частиц — адронов.

В радиотерапии обычно используют протонные пучки с энергиями 70÷250 МэВ. В таком диапазоне энергий биологические эффекты от протонов сравнимы с эффектами от рентгеновского излучения с энергией фотонов в несколько МэВ. Протоны относятся к частицам с низкими значениями линейной передачи энергии. Относительная биологическая эффективность протонов (ОБЭ=1,1) сравнима с ОБЭ=1 для γ -излучения от ^{60}Co (или рентгеновских фотонов с энергией 6 МэВ). При прохождении среды энергия протонов уменьшается, а ЛПЭ несколько увеличивается («плато», рис. 3) и становится максимальной (10 кэВ/мкм) в конце пробега и затем резко падает (пик Брега).

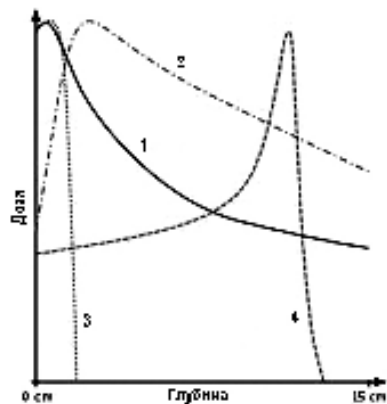
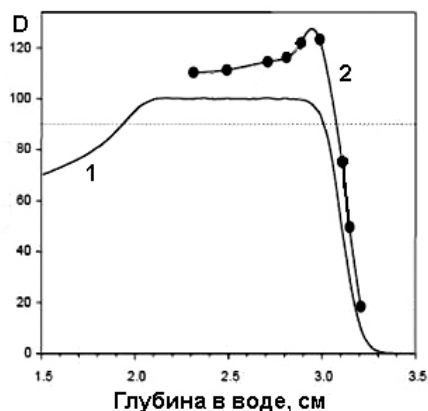


Рис. 3. Распределение по глубине мишени поглощённой дозы от различных излучений: 1—4 МэВ рентгеновское излучение; 2—20 МэВ рентгеновское излучение; 3 — 4 МэВ электроны; 4 — 150 МэВ протоны.

Замечание 1. Относительную ОБЭ оценивают сравнением дозы излучения, вызывающей определённый биологический эффект, с дозой стандартного излучения (от γ -излучения), обуславливающий тот же эффект: $\text{ОБЭ} = D_{\gamma}/D_{\text{протон}}$. ОБЭ для электронного, позитронного, рентгеновского и γ -излучения, а также для быстрых протонов близка к 1; для α -частиц и быстрых нейтронов возрастает до 10, для тяжёлых многозарядных ионов и ядер отдачи — до 20. С ростом ЛПЭ повышается поражаемость клеток и снижается их способность к восстановлению. Отношение ОБЭ и ЛПЭ имеет максимум. Ощутимый рост ОБЭ начинается с ЛПЭ, равной 10 кэВ/мкм, достигает максимального значения при ЛПЭ — 100 кэВ/мкм; с последую-

щим увеличением ЛПЭ круто падает. Дело в том, что гибель клетки происходит после поглощения достаточного количества энергии в некотором критическом объёме. Естественно, что с ростом ЛПЭ такая вероятность увеличивается. Однако каждая последующая частица теряет энергию уже в убитой клетке, поэтому эффективность падает (энергия расходуется вхолостую).

Замечание 2. ОБЭ=1,1 для протонов – значение, удобное для клинической практики. На самом деле ОБЭ зависит от энергии протонов, величины поглощённой дозы и свойств биологического объекта.



Поглощённая радиационная доза связана с ЛПЭ формулой:

$$\text{Доза} = \text{Поток} [1/\text{см}^2] \times \text{ЛПЭ} [\text{кэВ}/\text{см}] / \rho [\text{г}/\text{см}^3]$$

Рис. 4. Дозы от ускоренных протонов: 1 – физическая доза; 2 – биологическая доза.

Следует различать «физическую» и «биологическую» дозы. Рис. 4 демонстрирует увеличение биологической дозы по сравнению с физической в конце пробега высокоэнергетических

протонов.

По параметрам ЛЭП и ОБЭ протонная терапия не имеет существенных преимуществ по сравнению с рентгенотерапией. Преимущество её в другом: пучком протонов можно облучить чётко оконтуренный объект, так, что ткани, расположенные до этого объекта получат незначительную дозу, а ткани, расположенные за ним – вообще не будут облучаться (рис. 5). Это особенно важно, если опухоль близко прилегает к важному и радиационночувствительному органу или даже обвивает его.

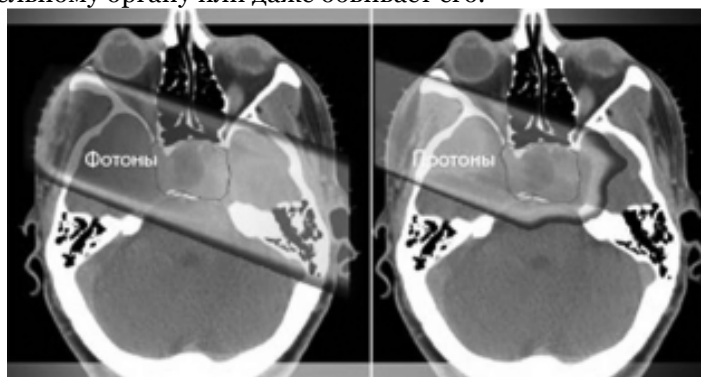


Рис. 5. Распределение дозы по толщине облучаемого объекта в двух вариантах лучевой терапии: а – рентгенотерапия, б – протонная терапия.

ОБЭ протонов в районе брегговского пика в отношении инактивации клеток составляет 2÷4, в то время как до пика ОБЭ≈1. Поэтому, если опухоль или другая мишень находится на глубине пика Брэгга, то она получит не только большую, но и биологически более эффективную дозу, чем нормальная ткань.

Будучи довольно тяжёлыми частицами, высокоэнергетические (энергии 100÷200 МэВ) протоны при своём движении сквозь биологическую ткань испытывают небольшое боковое рассеяние. Подавляющее большинство протонов в пучке почти не изменяют прямолинейного направления своего движения. Вследствие этого границы пучка гораздо более чёткие, чем для электронов и, тем более, фотонов. Это очень важно для сохранения здоровых тканей, окружающих облучаемый объём. Например, протонные пучки диаметром в несколько миллиметров применяются для полного разрушения такого малого органа, как гипофиз. При этом расстояние между 80%-ной и 20%-ной изодозами измеряется долями миллиметра. Лучевая нагрузка на головной мозг, обусловленная сопутствующим излучением и вторичными нейтронами, соответствует средней дозе менее 1 Зв стандартного излучения при столь высоких дозах на гипофиз, как 300 Зв.

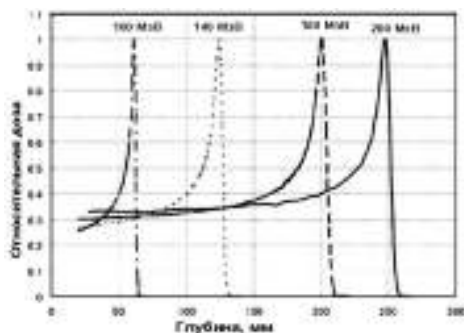
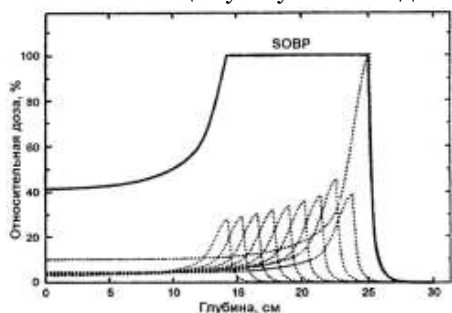


Рис. 6. Пики Брега для протонов различных энергий.

Пробег протона в веществе прямопропорционален его энергии. Энергия протонов хорошо регулируется. Легко направить радиацию на объект, залегающий на любой глубине в теле человека (современные ускорители позволяют облучать опухоли на глубине до 35 см.).

Узким («карандашным») пучком моноэнергетических протонов можно облучить сферу диаметром в 2 мм, сложнее равномерно облучить «толстую» опухоль. В этом случае приходится специальными фильтрами превращать моноэнергетический спектр протонов в сплошной со строго определённым энергетическим интервалом, полностью перекрывающим облучаемый объект, но не выходящим за его пределы (распределённый пик Брега, *SOBP*, рис. 7). Расширение энергетического интервала протонов, достигается наложением множества моноэнергетичных протонных лучей с близко расположенными энергиями. Поскольку в этой процедуре снижается энергия, генерируемая ускорителем, то пик Брега сдвигается назад в сторону входной поверхности. Таким способом удаётся равномерно облучить всю толщину опухоли. Недостатком такого подхода является повышение



облучения тканей, расположенных до опухоли, и кожного покрова.

Рис. 7. Набор индивидуальных пиков Брега, получаемых после прохождения моноэнергетического пучка протонов сквозь гребенчатый фильтр, и распределённый пик Брега (*SOBP*).

Существуют различные методы облучения пациента протонами: 1) Облучение протонами с энергией 200 МэВ с использованием распределённого пика Брега; облучение всей опухоли широким пучком. 2) Облуче-

ние напролёт узким пучком протонов с использованием стереотаксического метода (вращение пациента в двух плоскостях относительно оси пучка). 3) Трёхмерное сканирование опухоли тонким пучком с пассивным регулированием энергии частиц (*PSI*). 4) Трёхмерное сканирование опухоли тонким пучком, поток и энергия которого изменяется по заданной программе.

Схема терапии на широком протонном пучке представлена на рис. 8а. Выходящий из ускорителя (циклотрон или синхротрон) узкий пучок протонов рассеивается гребенчатым фильтром и облучает область 14÷25 см в диаметре. Затем протоны проходят лепестковый коллиматор (моноэнергетический спектр превращается в сплошной – обеспечение *SOBP*), коллиматор с вырезанным по форме конкретной опухоли конкретного пациента отверстием и болус, подобранный для каждого пациента и воспроизводящий форму опухоли. Эта система позволяет создать трёхмерное дозовое поле соответствующее форме зоны интереса, и уменьшать воздействие на здоровую ткань при облучении.

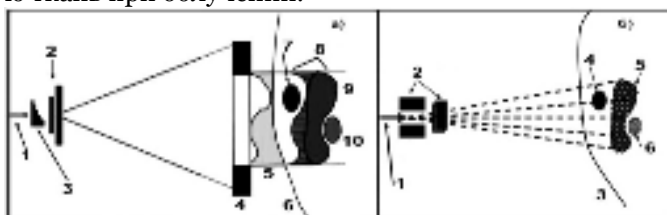


Рис. 8. Два метода облучения пациента протонами: а – широкий пучок с распределенным пиком Брега (1 – пучок протонов, 2 – сепаратор по энергиям («модулирующее колесо»), 3 – пассивная система рассеяния (гребенчатый фильтр для создания *SOBR*), 4 – коллиматор, 5 – болус (компенсатор пробега), 6 – поверхность тела пациента, 7 – структура с высокой плотностью, 8 – зона интереса, 9 – опухоль, 10 – критическая структура; б – система сканирования узким пучком протонов (1 – «карандашный» пучок протонов, 2 – сканирующие магниты для изменения направления пучка, 3 – поверхность тела пучок протонов, 4 – структура с высокой плотностью, 5 – опухоль, 6 – критическая структура).



Рис. 9. «Модулирующие колёсо», обеспечивающее моноэнергетичность пучка при заданном значении энергии протонов. Изменяя скорость вращения колеса можно изменять энергию протонов, и, следовательно, пробег протонов в биологической ткани. Тем самым обеспечивается максимальное выделение энергии на требуемой глубине (например, в злокачественной опухоли).

Если опухоль очаг превосходит по своим размерам ширину пика Брега, то моноэнергетический пучок протонов использовать невозможно. Чтобы увеличить ширину участка с максимальной дозой, приходится проводить облучение немонохроматическим пучком со специально подобранным спектром (рис. 10). Демонохроматизация пучка протонов обычно производится с помощью гребенчатых рассеивающих фильтров, состоящих из набора пластин переменной толщины (рис. 11).

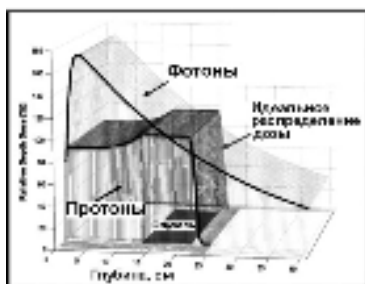


Рис. 10. Распределение дозы по глубине облучаемого тела в случае рентгеновского ($E = 15$ МэВ) и протонного излучения.

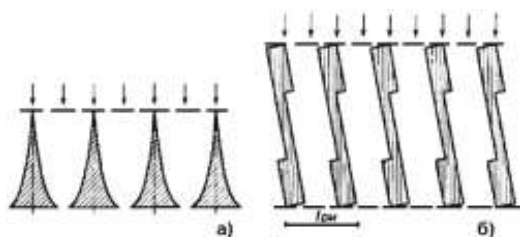


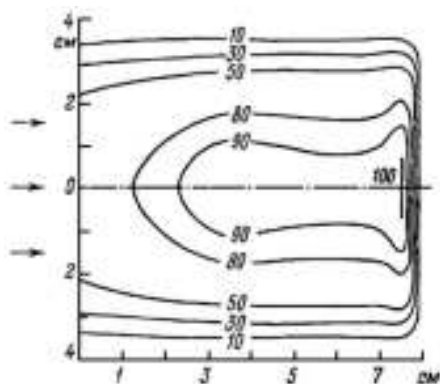
Рис. 11. Гребенчатый фильтр (два варианта применяемых поперечных сечений фильтра).

Толщина и профиль фильтров выбираются в зависимости от протяженности поражаемого участка. Нужное распределение дозы можно также

получать путем подбора импульсного распределения пучка заряженных частиц с помощью ионной оптики или изменяя толщину дополнительного замедлителя.

Гребенчатый фильтр не только формирует равномерную дозу по глубине облучаемого объекта, но и обеспечивает оптимальное дозовое поле в боковом направлении.

На рис. 12 изображено дозовое поле, получаемое при облучении протонами с энергией 100 МэВ через коллиматор диаметром 6 см. Дозное поле сформировано при помощи гребенчатого фильтра. Поле имеет резкие обрывы сбоку и сзади, что позволяет вести облучение непосредственно



вблизи жизненно важных центров. 100%-ная доза лежит в поражаемом очаге. Доза, приходящаяся на наружные части тела, остаётся большой, хотя она существенно меньше, чем при облучении рентгеновскими и γ -лучами или электронами. Уменьшить кожные реакции можно, если применять облучение с разных направлений.

Рис. 12. Изодозы пучка протонов с энергией 100 МэВ при диаметре коллиматора 6 см.

Дозным полям, получаемым с помощью протонов при желании, можно придавать сложную форму. Поле можно формировать фигурными коллиматорами, отверстия которых повторяют опухоль.

Замечание. Первичный пучок протонов генерирует в тканях вторичное излучение: ядра отдачи, ядерные осколки и нейтроны, возникающие в ядерных реакциях. Ядерные реакции между протонами и элементами мишени (такие, как $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$, $^{14}\text{N}(p,pn)^{13}\text{N}$, $^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$ др. идут при энергиях протонов выше 10 МэВ и приводят к

образованию короткоживущих ($T \sim 10$ мин) радионуклидов – β и γ -излучателей. Вторичное излучение может вносить существенный вклад в дозу и её пространственное распределение, что необходимо учитывать при планировании протонной терапии.

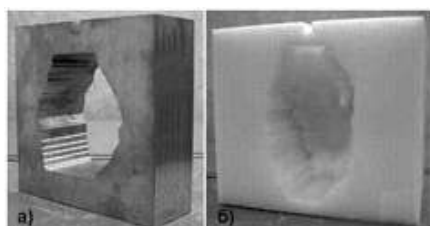


Рис. 13. Вырезанные коллиматоры: а –

медь; б – полиэтилен.

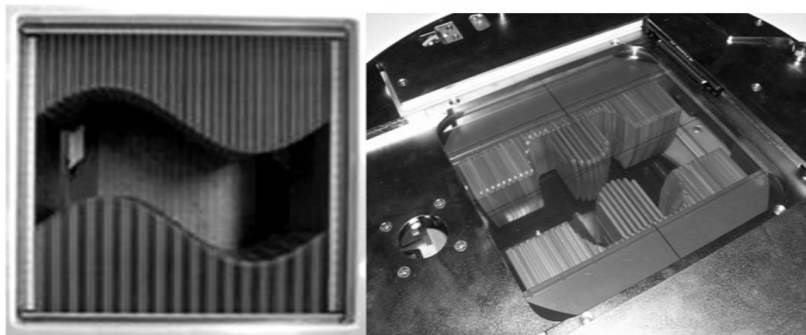


Рис. 14. Лепестковые (многолистовые) коллиматоры.

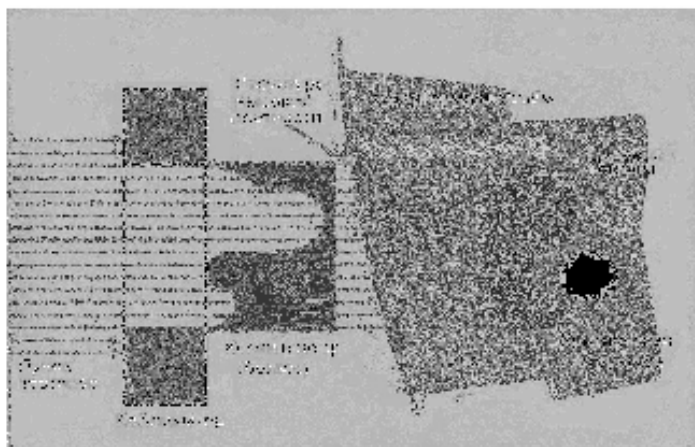


Рис. 15. Использование болюса для создания дозового поля сложной конфигурации.



Лепестковый коллиматор, состоящий из множества тонких стальных пластин, управляемых компьютером, позволяет подогнать пучок к форме опухоли (рис. 14).

Рис. 16. Индивидуальные болюсы.

В методе сканирования пучок протонов с энергией, обеспечивающей пробег частиц до ближней границы опухоли, сканирует заданную область поверхности тела пациента, затем энергия протонов увеличивается на некоторую величину и происходит повторное сканирование и т.д., вплоть до дальней границы опухоли.

Болюс – воскообразный (например, парафин или прозрачное акриловое стекло) тканеэквивалентный материал, помещенный на поверхность тела для создания однородного дозового поля в облучаемом органе. С помощью болюса также ком-

пенцируют отсутствующую ткань (например, часть молочной железы, удаленной после операции по поводу рака груди).

Ещё один метод основан на облучении зоны интереса под разными углами или на облучении опухоли сразу несколькими пучками, каждый из которых имеет свою энергию (рис. 16). Дело в том, что одним пучком трудно добиться однородного дозового поля в объекте сложной структуры и формы, затенённый к тому же другими плотными объектами. В тоже время использование, например, четырёх пучков, испущенных под разными углами, позволяет достаточно однородно облучить опухоль. Метод протонной терапии с модулированной интенсивностью (*IMPT*) требует оптимизации всех бреговских пиков с целью равномерного облучения опухоли без воздействия на какие-либо жизненноважные органы.

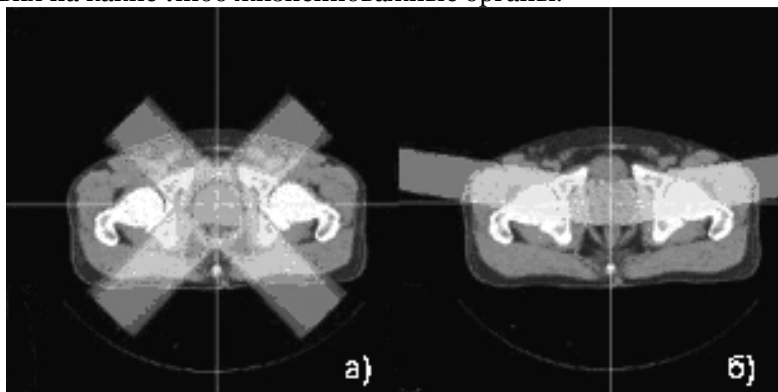


Рис. 17. Сравнение двухпучковой радиотерапии: а – рентгенотерапия; б – протонная терапия.

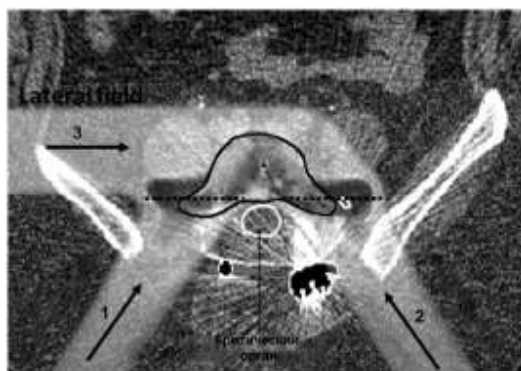


Рис. 18. Использование трёх пучков протонов для создания однородного дозового поля в злокачественной опухоли при отсутствии облучения близлежащего критического органа.

Как уже было сказано, протонные пучки позволяют доставлять максимальные дозы к облучаемой мишени при минимальном облучении окружающих здоровых тканей. Техника трёхмерной конформной радиотерапии даёт возможность лечения глубоко расположенных опухолей, находящихся в непосредственной близости от радиочувствительных критических органов. Однако, для этого требуется высокая точность дозиметрии протонного пучка и тщательное планирование лечения. Точное позиционирование цели обеспечивается с помощью фиксаторов, предотвращающих смещение тела пациента, системы лазерного наведения, и изображениями облучаемых органов, получаемыми методами КТ, ПЭТ и МРТ. Так, рентгеновская компьютерная томография обеспечивает нацеливание пучка с точностью 0,5 мм. Перемещение облучаемого объекта при

дыхании и других движениях пациента компенсируется методами 4D-томографии.

Облучение проводится с помощью гентри – массивного механизма (внутренний диаметр 8 м, вес 200 тонн), способного вращаться вокруг пациента, что позволяет облучать опухоль в любом направлении. На гентри расположена и диагностическая аппаратура (рис. 18).

Электронный пучок с энергией до 5 МэВ используется при лечении поверхностных злокачественных новообразований, а с энергией 20÷50 МэВ – более глубоко расположенных. Время облучения зависит от величины и формы опухоли, а также от места её расположения. Облучение может длиться от 10 с (облучение опухоли с размером в земляной орех) до 1 ч (облучение опухоли объемом до 1 литра).



Рис. 19. Гентри для протонной терапии.

При использовании протонной терапии лучевая нагрузка на здоровые ткани оказывается в три раза меньше, чем при рентгенотерапии. Полученный выигрыш используется для разумно-обоснованного (до 30%) повышения дозы в мишени и уменьшения числа фракций в курсе. Это позволяет уменьшить длительность курса и время госпитализации больных. Кроме того, протонная терапия позволяет создать на задней и боковых границах мишени высокие краевые градиенты дозы, что даёт дополнительные возможности: облучение малых и сверхмалых мишеней и облучение мишеней, расположенных практически вплотную к критическим (сверхчувствительных к радиационным воздействиям) органам и структурам.

Протонную терапию применяют для доставки повышенной радиационной дозы в злокачественную опухоль. Это необходимо при борьбе с такими болезнями, как злокачественная опухоль глаза, саркома и др. Второе направление – уменьшение радиационного воздействия на здоровые ткани с целью предотвращения нежелательных побочных эффектов (как краткосрочных, так и долговременных). Примером является рак простаты. Последнее направление важно также в борьбе с раком у детей.

Протонная терапия перспективна в борьбе со злокачественными образованиями, расположенными в областях, которые являются недоступными для хирургических инструментов или устойчивы к фотонному облучению. Она применяется для лечения ранних стадий рака, особенно опухолей мозга, позвоночника, простаты, артериовенозных мальформаций и околоносовых пазух. При лечении опухолей с размерами 1÷2 мм эффективность протонной терапии выше, чем на установках Кибер-нож. Эффективность протонной терапии при неметастазирующих опухолях достигает 95%. Протонная терапия незаменима при лечении опухоли глаза, т.к. точная поставка дозы гарантирует, что оптические нервы не будут повреждены радиацией, и зрение пациента сохранится.

При показаниях к протонной терапии приоритет отдаётся детям. Частота образования вызванных облучением вторичных опухолей может быть снижена. Радиационного поражения растущих органов, например, ростовых зазоров, а также поражения других функциональных органов можно избежать или уменьшить настолько, что их функции (особенно в области мозга, глаз, ушей и основания черепа) будут сохранены. Из-за меньшей дозовой нагрузки на здоровые ткани протоны вызывают меньше побочных радиационных эффектов, чем в обычной радиационной терапии. Правда опухоли должны быть небольшого размера и чёткой формы

Важными показаниями к использованию протонной терапии являются опухоли мозга и основания черепа, вблизи которых расположены чувствительные к излучению здоровые ткани и органы. При лечении опухолей в лёгких и печени облучение здоровых частей лёгких и прилегающих органов можно снизить. Например, показано, что в случае рака лёгких протонная терапия предпочтительнее оперативного вмешательства. В брюшной полости и в области таза, например, при раке простаты, протонная терапия позволяет уменьшить побочные эффекты до $1/5 \div 1/3$ по сравнению с рентгенотерапией. Этот факт имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациентов.

11.3 Мезонная терапия

Пи-мезонная (пионная) терапия – лучевая терапия с использованием пучка отрицательно заряженных пи-мезонов.

Пи-мезонная терапия основана на использовании отрицательных пи-мезонов — ядерных частиц, генерируемых на специальных установках. Пи-мезоны обладают благоприятным дозным распределением, а также более высокой биологической эффективностью.

Пи-мезоны, π -мезоны, пионы – бесспиновые элементарные частицы – группа из трёх нестабильных элементарных частиц – двух заряженных (p^+ и p^-) и одной нейтральной (p^0); принадлежат к классу сильно взаимодействующих частиц (адронов) и являются среди них наиболее лёгкими. Пионы в 7 раз легче протонов и в 270 раз тяжелее электронов.

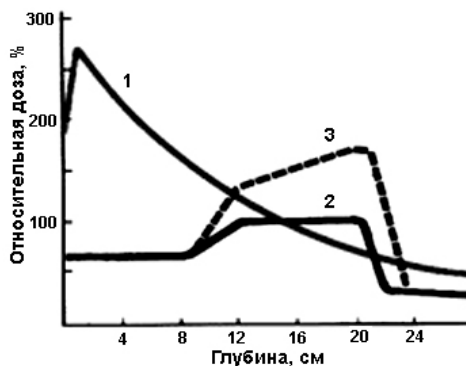


Рис. 20. Распределение дозы от γ -излучения (кривая 1) и отрицательных пионов (кривая 2 – физическая доза, кривая 3 – биологическая доза) по глубине биологической ткани.

Отрицательные π -мезоны благодаря особенностям их взаимодействия с веществом нашли практическое применение в радиационной терапии. На большей части своего пробега они производят ионизацию, подобно быстрым протонам. В конце пути ионизационные потери пионов возрастают (пик Брега), а затем они останавливаются и со 100% вероятностью захватываются атомами (кислородом и азотом тканей), образуя пи-мезонные атомы. Далее путём каскадных переходов пионы достигают близких к ядру орбит и захватываются ядром. В ядро вносится энергия

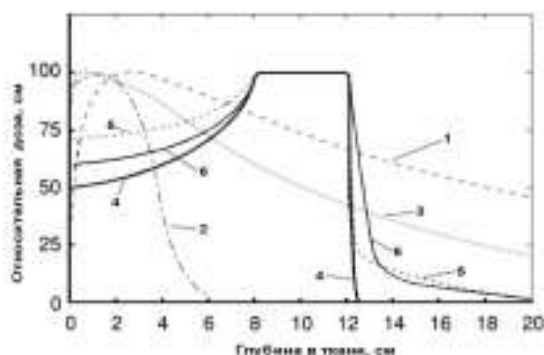
~140 МэВ, в результате чего оно сильно возбуждается и разрушается с испусканием большого числа лёгких фрагментов типа p , n , ${}^3\text{He}$, T и α -частиц (образование звезды). Происходит сильная ионизация вещества и разрушение злокачественной клетки. Относительная биологическая эффективность фрагментов составляет ~3,6. Поскольку проникающая способность высокоэнергетичных пионов велика, возможно облучение глубоко расположенных опухолей. В настоящее время на базе крупных ускорительных центров – *мезонных фабрик* созданы лучевые терапевтические комплексы.

Медицинский пучок π -мезонов получают взаимодействием протонного пучка с энергией 500 МэВ с лёгкой мишенью. Импульсный спектрометр отделяет отрицательно заряженные пионы от вторичных частиц, образовавшихся в мишени. Затем мезоны коллимируются для формирования моноэнергетического π -пучка, используемого для радиационной терапии. Аппаратура обеспечивает даже в объёме 1 дм³ мощность дозы 0,5 Гр/мин. Подбором энергии пионов регулируют длину их пробега, вне-

дряя точно в опухоль. Пучок сканирует опухоль под управлением КТ.

Пионная радиотерапия используется для борьбы с опухолями мозга и таза.

Рис. 21. Глубинные дозные распределения разных видов радиации: 1 – рентгеновские лучи (10 МэВ); 2 – электроны (10 МэВ); 3 – быстрые нейтроны; 4 – протоны; 5 – ионы неона; 6 – π -мезоны.

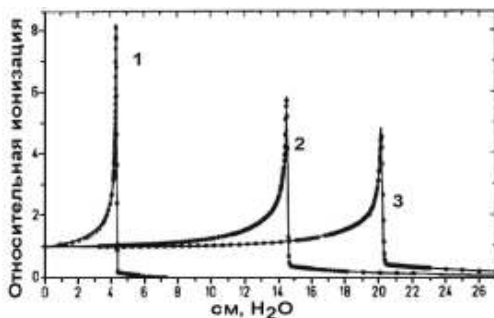


11.4 Ионная терапия

Использование пучков многозарядных ионов для лечебных целей имеет ряд преимуществ по сравнению с фотонной терапией, поскольку в этом случае удаётся сконцентрировать облучение в области опухоли при падающем режиме для здоровых тканей. Кроме того, плотно ионизирующие

излучения эффективно воздействуют на некоторые виды опухолей (радиорезистентные), которые плохо поддаются лечению электронным, гамма- и рентгеновским излучениям. Ионная терапия позволяет уничтожать злокачественные клетки без использования модификаторов.

Рис. 22. Глубинные дозные распределения ионов ${}^{12}\text{C}$ в воде (биологической ткани): энергия ионов



135 (1), 270 (2) и 330 (3) МэВ/нуклон.

В ионной терапии нашли применение ускоренные до высоких энергий ионы: H^+ , H_2^+ , He_2^+ , Li^{3+} , Be^{4+} , B^{5+} , C^{4+} , C^{6+} , O^{8+} и др., пробеги которых

лежат в интервале $1\div 27$ г/см². Средняя мощность дозы 2 Гр/мин. Если протоны относятся к низкоионизирующим излучениям (для $E_p=1$ ГэВ ЛПЭ=0,218 кэВ/мкм), то многозарядные ионы – высокоионизирующие излучения: в зависимости от энергии ЛПЭ гелия составляет $20\div 80$ кэВ/мм, углерода $200\div 400$ кэВ, для ионов азота с энергией 50 МэВ/нуклон ЛПЭ=77 кэВ. Поэтому повреждающий эффект злокачественных клеток у многозарядных ионов значительно выше, чем у фотонного, электронного или протонного излучения. Так, ОБЭ у ионов углерода в $3\div 5$ раз выше, чем у γ -квантов.

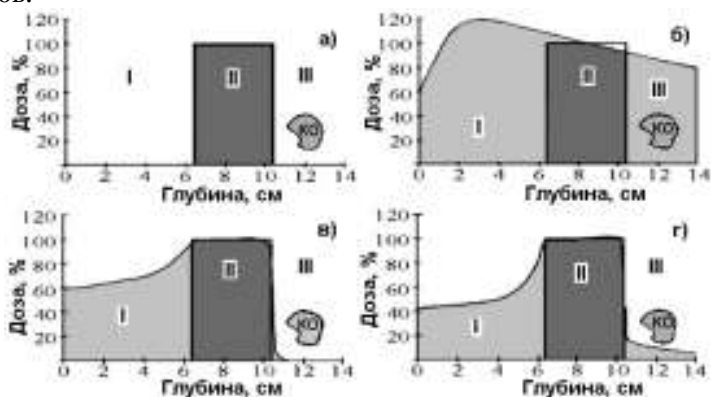


Рис. 23. Распределение дозы от протонов и ускоренных ионов по толщине биологической ткани: а) идеальный профиль дозы, б – доза от рентгеновского излучения, в – доза от протонов, г – доза от ¹²C; I – ткани до опухоли, II опухоль, III – ткани за опухолью; КО – критический орган.

В ионной терапии наибольшее распространение получило использование ионов ¹²C. Они обладают по сравнению с более лёгкими ионами с достаточно высокой биологической эффективностью для преодоления радиорезистентности и, в то же время, искажение кривой Брега в конце пробега ионов углерода ещё не столь велико, как у более тяжёлых ионов.

При входе в организм ион ¹²C⁶⁺ ведёт себя как «терапевтическая» частица (ОБЭ=1), тогда как в районе пика Брега – как «хирургическая» частица. Важно, что узкий пучок ионов углерода при прохождении через биологическую ткань практически не уширяется, так что опухоль, расположенную на глубине 14 см, можно облучать пучком ¹²C с энергией 250 МэВ/нуклон диаметром 4÷6 мм. Изменяя энергию ионов, можно облучать зону интереса, расположенную на любой глубине. Как и в случае протонов, легко получить распределённый пик Брега (*SOBP*), чтобы равномерно облучить всю толщину опухоли. Использование нескольких пучков, падающих под разными углами, позволяет облучить опухоли сложной формы, практически не задевая расположенные поблизости критические органы (органы риска – *Organs At Risk* – *OAR*) и здоровые ткани.

Дозные распределения, создаваемые пучком ускоренных ионов углерода, сравнимы с дозными распределениями протонных пучков, но соотношение дозы на входе и в конце пробега моноэнергетического пучка ионов углерода несколько выше, чем у протонов; рассеяние ионов в веществе меньше, чем у протонов и, соответственно, выше градиент дозы на боковой границе мишени, но несколько хуже градиент дозы на задней грани-

це мишени в конце пробега ионов. Высокая биологическая эффективность и возможность создавать резко очерченные, высокоградиентные дозные поля делает эффективным применение пучков ионов углерода в терапии радиорезистентных опухолей.

Ускоренные многозарядные ионы получают на циклотроне и синхротроне. Другая аппаратура и методика облучения пациента мало отличается от протонной терапии.

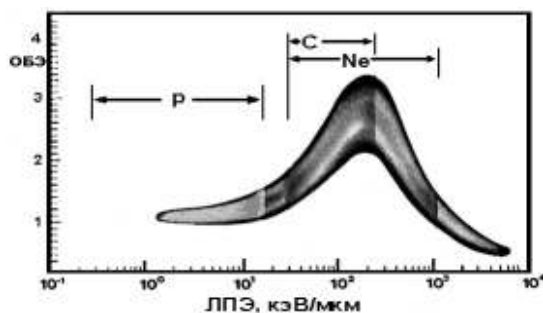


Рис. 24. Зависимость ОБЭ протонов, ионов углерода и неона различных энергий от линейной передачи энергии.

Применение ионов ^{12}C в лучевой терапии имеет следующие преимущества: 1) быстро движущиеся ионы можно легко сформировать в хорошо направленные узкие пучки, проникающие в живую ткань на необходимую глубину, которая зависит от выбора энергии пучка; 2) максимальное повреждение клеток происходит в тканях опухоли, а живые ткани, расположенные рядом с опухолью практически не затрагиваются; 3) проникновение ионов углерода проходит почти без рассеяния и можно точно нацеливать их на нужное место, чем обеспечивается контролируемое сканирование пучка ионов по всей опухоли даже в случае её глубокого расположения, причём точность контроля места остановки иона составляет 1 мм; 4) Происходят многократные двойные разрывы двойной спирали ДНК, после которых шансов на выживание у клеток опухоли не остаётся. По сравнению с рентгенотерапией, ионная терапия даёт существенно меньше побочных эффектов (как кратковременных, так и долговременных). Намного меньше и вероятность появления вторичных опухолей.

Ионная терапия обеспечивает возможность эффективного лечения ряда неоперабельных радиорезистентных опухолей. Это – опухоли головы, печени, поджелудочной железы, жёлчных протоков, а также органы малого таза, области грудной клетки (лёгкие и пищевод), опухоли крестцовой области, позвоночника и некоторые опухоли груди.

Приведём несколько примеров использования ионной терапии в онкологии.

Саркома основания черепа. Существует два основных типа злокачественных опухолей основания черепа: хордома и хордосаркома. Из-за критической близости границ опухоли к стволу мозга, хиазме зрительного нерва и другим жизненно-важным структурам, хирургическая резекция не может обеспечить хороших результатов, поэтому задача излечения ложится на лучевую терапию. Протонная терапия дает лучшие показатели, чем фотонная.

Увеальная меланома. Эти опухоли с большим успехом облучались большими дозами протонов. Не отмечено тяжёлых постлучевых повреждений нормальных тканей.

Гепатоцеллюлярный рак. При дозе за одну фракцию 4 Гр показатели трёхлетней выживаемости у больных составили 93%.

Карцинома простаты. Данный вид заболевания является одним из самых массовых, поэтому ему уделяется особое внимание при отработке протоколов ионной терапии. Излечиваемость по результатам наблюдения в течение 5 лет составляет почти 100%.

Недавно обнаружено значительное повышение эффективности борьбы с раком за счёт летальных повреждений в ДНК, индуцированных платиновыми наночастицами в сочетании с облучением ионами углерода.

Ионная терапия даёт чрезвычайно высокий показатель излечения пациентов — около 90% случаев. Кроме того, она позволяет резко уменьшить количество сеансов облучения. Опухоли, для лечения которых требуется 30÷40 сеансов γ -излучения, с помощью углеродной терапии могут излечиваться всего за несколько облучений.

11.5 Нейтронная терапия

11.5.1 Радиотерапия на быстрых нейтронах

В настоящее время в медицине используются два вида нейтронной терапии: на быстрых нейтронах и нейтрон-захватная терапия на тепловых или промежуточных нейтронах. Нейтронная терапия наиболее эффективна при опухолях, резистентных к фотонному излучению.

В нейтронной терапии предпочтительнее применять нейтроны высоких энергий, так как они способны проникать на большую глубину в облучаемый объект.

При терапии на быстрых нейтронах медицинский эффект создается за счёт ионизации протонами и ядрами отдачи, возникающими в биологической ткани при её бомбардировке нейтронами. При взаимодействии нейтронного излучения с веществом преобладают процессы, приводящие к ионизации с высокой линейной передачей энергии, поэтому это излучение называют плотноионизирующим. Основным фактором, ради которого используют быстрые нейтроны, является значительно более высокая линейная передача энергии (ЛПЭ) протонов и ядер отдачи по сравнению с электронами. Для протонов отдачи при значениях ЛПЭ до сотни кЭВ/мкм ОБЭ=4 или даже выше.

Нейтронная терапия быстрыми нейтронами осуществляется с помощью медицинских циклотронов, специально подготовленных каналах ядерных реакторов или на нейтронных генераторах. Иногда используются источники из ^{252}Cf и импульсные ускорители. Возможно дистанционное, внутриполостное и внутритканевое облучение. В дистанционном методе применяют нейтронные пучки с энергией 6÷15 МэВ при мощности дозы 0,1 Гр/мин на расстоянии 1 м. По форме создаваемого дозового поля нейтроны уступают высокоэнергетическому фотонному излучению, не говоря уже об электронах или протонах. Хотя при достаточно высокой энергии нейтронов можно добиться высокой степени их проникновения, граничный эффект выражен в пределах меньшей глубины, чем при облучении фотонами, обладающими тем же ослаблением в ткани. Причина этому заключается в гораздо меньших пробегах ядер отдачи. Например, максимум дозы при облучении нейтронами с энергией 14 МэВ наблюдается на глубине 2 мм, а при облучении на источнике ^{60}Co — на глубине 6 мм. Рассеяние нейтронов значительно размывает границы пучка в теле.

К основным преимуществам нейтронной терапии относятся: слабая зависимость действия от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени (двунитиевые повреждения ДНК не поддаются восстановлению).

Разовая доза при нейтронной терапии составляет $0,8 \div 1,8$ Гр, а суммарная — $15 \div 25$ Гр.

Применение нейтронов по сравнению с традиционными методами терапии злокачественных новообразований повышает эффективность лечения на $20 \div 40\%$.

Замечание. Доза от облучения быстрыми нейтронами в 7,2 Гр по своим терапевтическим последствиям соответствует 40 Гр курса фотонной терапии.

Нейтронная терапия используется для борьбы со злокачественными опухолями в области головы и шеи (мукоэпидермоидный и аденокистозный рак, аденокарциномы различной степени дифференцировки, околоушной слюнной железы и другие новообразования, которые отличаются радиорезистентностью к стандартному фотонному излучению), молочной железы и рака лёгкого.

Терапия на быстрых нейтронах даёт особенно хорошие результаты при использовании её не как самостоятельного средства, а в сочетании с гамма-терапией. Комплексная фотонно-нейтронная терапия позволяет сохранить многие положительные эффекты чисто нейтронного облучения и в то же время ослабить его недостатки. Данная методика показала высокую эффективность по сравнению с возможностями гамма-терапии при лечении запущенных радиорезистентных опухолей. Методика рекомендована для лечения нейроонкологических больных, больных с опухолями головы и шеи, со злокачественными новообразованиями предстательной железы, молочной железы, опухолями наружных половых органов, метастазами в печень, рецидивами рака прямой кишки, а также неоперабельных и рецидивных опухолей слюнных желёз.

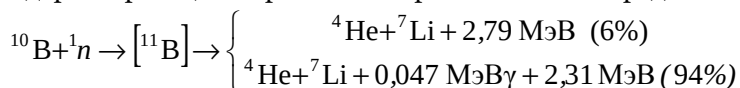
11.5.2 Нейтрон-захватная терапия

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) – лучевая терапия бинарного действия. Она привлекательна из-за избирательного воздействия непосредственно на клетки злокачественных опухолей. В основе метода НЗТ лежит способность ядер некоторых химических элементов интенсивно поглощать тепловые и эпитепловые нейтроны с образованием вторичного излучения. Если вещества, содержащие такие элементы, как бор-10, литий-6, кадмий-110, гадолиний-157, избирательно накопить в опухоли, а затем облучать потоком нейтронов, то возможно интенсивное поражение опухолевых клеток при минимальном воздействии на окружающие ткани. Эта особенность НЗТ позволяет эффективно воздействовать на те опухоли (в частности, ряд злокачественных новообразований головного мозга), которые считаются неизлечимыми.

Чаще всего для целей НЗТ используются вещества, содержащие ^{10}B , поскольку при воздействии на этот элемент тепловыми нейтронами образуются α -частицы и ионы ^7Li , обладающие радиобиологическими свойствами плотноионизирующих излучений и минимальным пробегом ($5 \div 10$ мкм), что позволяет добиться эффективного и избирательного поражения на уровне одной клетки.

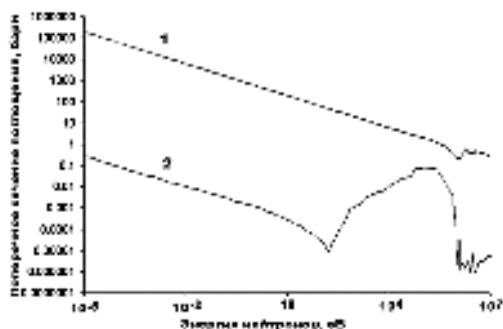
Стабильный изотоп ^{10}B поглощает нейтроны очень эффективно: сечение поглощения тепловых нейтронов 3837 барн (для быстрых нейтронов $\sigma=2\div4$ барн), в то время как сечение поглощения нейтронов большинством элементов — порядка единиц барн (0,332 и 1,75 барн для водорода и азота, соответственно).

Ядерные реакции бора-10 с нейтронами можно представить в виде:



В результате поглощения нейтрона ^{10}B образуется возбужденное ядро ^{11}B , которое за 10^{-12} с распадается на ядро ^7Li и α -частицу, разлетающиеся с большой энергией. В 6% случаев их суммарная энергия 2,8 МэВ, а в 94% — 2,3 МэВ, поскольку 0,48 МэВ выносятся γ -квантом. Эти заряженные частицы быстро тормозятся: ядро лития на длине 5 мкм, α -частица на 7 мкм. Поскольку размер клетки порядка 10 мкм, то 80% энергии ядерной реакции выделяется именно в той клетке, которая содержала ядро бора, поглотившего нейтрон.

Рис. 25. Энергетические зависимости сечений захвата нейтрона изотопами ^{10}B (1) и ^{11}B (2).



Для проведения НЗТ используются реакторы, ускорители или нейтронные генераторы, позволяющие получать мощные пучки тепловых или

промежуточных нейтронов.

Тепловые и промежуточные нейтроны (энергия ниже 200 кэВ) долгое время получали на атомных реакторах. Однако, пучок нейтронов для НЗТ должен характеризоваться вполне определенными значениями интенсивности пучка, интервала энергий, угловым распределением, степенью «загрязненности» быстрыми нейтронами и γ -излучением. Кроме того, блок вывода пучка должен быть организован таким образом, чтобы минимизировать дозовые нагрузки на персонал и излишнее облучение пациента. Ядерные реакторы часто не удовлетворяют этим критериям. Поэтому в настоящее время нейтроны для НЗТ генерируют на ускорителях, обычно на циклотронах с мишенями, на которых протекают (p,n) -реакции. Реже используются фотонейтронные реакции (γ, xn) от тормозного излучения электронов, падающих на мишень из ядер средней массы. Необходимый спектр нейтронов формируется специальными фильтрами.

К источникам нейтронного излучения для НЗТ предъявляют следующие требования:

1. Пучок тепловых нейтронов с плотностью потока порядка 10^9 н/см² с (тепловые нейтроны с энергией 0,025 эВ используются для борьбы с поверхностными опухолями, расположенными не глубже 2÷3 см). Для глубоко расположенных опухолей (например, под черепной коробкой на глубине 8÷10 см) необходим пучок нейтронов с энергией ~10 кэВ.

2. Наличие препарата, содержащего бор или гадолиний, который обладал бы определенной туморотропностью с тем, чтобы обеспечить концентрацию изотопа ^{10}B , равную $35\div 40$ мкг на грамм опухоли, а для изотопа ^{157}Gd более 800 мкг на грамм опухоли.

Следует учитывать, что при облучении нейтронами, помимо ядерных реакций, связанных с поглощением нейтронов ядрами бора, возможно их упругое рассеяние и ядерные реакции $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, приводящие к взаимодействию с веществом с испусканием ядер отдачи и γ -квантов. Хотя сечения взаимодействия нейтронов с водородом и азотом на несколько порядков меньше сечения поглощения нейтрона изотопом ^{10}B , но водород и азот присутствуют в такой большой концентрации, что это дополнительное неизбирательное «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами вносит значительный вклад в поглощенную дозу. Для того, чтобы уменьшить влияние этого «фоновое» облучения, необходимо обеспечить достаточно высокую концентрацию бора (или других элементов с высоким сечением захвата нейтронов) в клетках раковой опухоли по сравнению со здоровыми.

К сожалению, ни бор, ни литий не способны избирательно накапливаться в злокачественных опухолях, тем более, в больших концентрациях. Применение НЗТ в медицине началось с момента синтеза содержащих изотоп ^{10}B фармпрепаратов, которые после введения в кровь пациента создают концентрацию изотопа ^{10}B в опухолевой ткани до 40 мкг/г, что в 3,5 раза больше, чем в здоровой ткани. Это обеспечило возможность избирательного поражения раковой опухоли.

Фармпрепараты, содержащие бор, обогащены изотопом ^{10}B на 99,5%. Препараты синтезируют из таких предшественников, как $\text{Na}^{10}\text{BH}_4$, $^{10}\text{BNH}_3\cdot(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, $^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$, $^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{14}$, $\text{C}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ и др. В качестве фармпрепаратов используются такие вещества как борфенилаланин ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{10}$), $\text{Na}_2\text{H}_{11}^{10}\text{B}_{12}\text{SH}$, $\text{Na}_3(\text{B}_{20}\text{H}_{17}\text{NH}_3)$, $(\text{HO})_2^{10}\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ и др. Сейчас большие надежды возлагают на липосомы, которые способны инкапсулировать борсодержащие препараты.

Для обогащения опухоли препаратами используется различная скорость диффузии их из кровеносной системы в ткани (эти вещества медленно переходят из крови в головной мозг, а в опухолевую ткань поступают значительно быстрее). Установлено, что через 30 минут после внутривенного введения соединений бора его концентрация в опухоли мозга в 5 раз выше, чем в нормальной ткани. И именно в это время должно проводиться облучение. Концентрация бора и лития в мышечной ткани очень велика, и поэтому нейтрон-захватную терапию нельзя применять при опухолях туловища и конечностей. Этот метод применим только при опухолях мозга. Современные борные препараты в назначенных концентрациях нетоксичны; временной интервал между вводом препарата и нейтронным облучением можно выбрать так, чтобы максимизировать разность концентраций между опухолью и нормальной тканью; значительному повреждению от активированного нейтронами бора подвергаются только ткани, расположенные вокруг объема опухоли.

Применение ^{10}B имеет несколько преимуществ: этот изотоп легко доступен (распространенность в природе изотопа ^{10}B составляет 20%); образующиеся в результате реакции частицы быстро тормозятся и передают

энергию; длина торможения порядка размера клетки; последние достижения в химии бора позволяет легко получить множество различных химических соединений, содержащих бор.

Альтернативой бору являются изотопы гадолиния, поскольку они имеют высокие сечения захвата тепловых нейтронов (на 2 порядка выше, чем у ^{10}B), что позволяет добиваться больших доз в облучаемой мишени при меньшей абсолютной концентрации поглощающих атомов. В состав таких медицинских препаратов, как магневист, гадовист, омнискан, дипентаст и др. входит природный ^{157}Gd . Поскольку доля препарата Gd, проникающего внутрь клетки невелика, создать необходимую концентрацию препарата в опухоли можно только при его введении прямой инъекцией в опухоль.

Нейтрон-захватная терапия ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, как глиобластомы мозга или метастазы меланомы, которые практически не поддаются никаким другим методам. Так использование НЗТ при лечении опухолей мозга позволило достигнуть 55% выживаемости в течение 5 лет против 2% при обычной лучевой терапии.

13. СЦИНТИГРАФИЯ

Радионуклидная диагностика предназначена для выявления различных заболеваний человека. Её методы основаны на регистрации излучения от радиофармпрепаратов (РФП), введённых в организм пациента, с последующим анализом характера и динамики распределения радиоактивных веществ. Радионуклидная диагностика позволяет получать динамическое изображение органов, и оценивать их функциональные изменения на тканевом и клеточном уровнях. Характер распределения РФП в организме определяется способами его введения, интенсивностью кровотока, объёмом циркулирующей крови, типом метаболического процесса. К методам радионуклидной медицины относится функциональная *in vivo* (сцинтиграфия, одно- и двухфотонная эмиссионная томография и лабораторная *in vitro* диагностика (радиоиммунологическое исследование).

В данной главе рассмотрены особенности радионуклидной диагностики, основанной на использовании открытых источников излучения, и даны примеры применения её методов в клинической практике. Основное внимание будет уделено технике сцинтиграфии.

13.1. Особенности радионуклидной диагностики

В традиционной медицине для исследования функциональных процессов в организме пациенту вводят значительные дозы диагностических веществ. При этом возможно нарушение этими веществами многих происходящих в организме процессов, включающих, например, взаимодействие с гормонами или витаминами. Радиоактивное же обследование редко требует введения более 1 мкг вещества, путь которого в организме необходимо проследить, что почти не нарушает естественных равновесий. Это ценное качество радиоизотопного метода и используют при проведении медицинских исследований.

Радионуклидная диагностика – лучевое исследование, основанное на использовании соединений, меченных радионуклидами. В качестве таких соединений применяют разрешенные для введения человеку с диагностической и лечебной целью радиофармацевтические препараты – химические соединения, в молекуле которых содержится определенный радионуклид.

Радионуклидная диагностика – метод диагностики, основанный на введении пациенту РФП, обладающего тропностью (сродством) к исследуемому органу или ткани и наличием радиоактивной метки, позволяющей определить динамику и количество накопившегося РФП с помощью внешнего датчика ионизирующего излучения. РФП вводится в организм при помощи инъекции, ингаляции или перорально. Фотонное излучение, выходящее из тела пациента, даёт информацию о состоянии различных органов и возможных их патологиях. Получение подобной информации другими способами требует дорогостоящих исследований или хирургического вмешательства, либо вовсе невозможно. Поскольку излучение поступает из диагностируемого органа, а не транслируется извне, то появляется возможность его детального исследования: полученная картина отображает не только анатомические аномалии, но и биологические процессы.

В клинической практике применяют такие виды радионуклидных исследований, как визуализация органов, измерение накопления РФП в

организме и его выведение, измерение радиоактивности биологических проб жидкостей и тканей человеческого организма, тесты *in vitro*.

Преимущество радионуклидной диагностики – её универсальность. Она используется для определения анатомических, функциональных и биохимических изменений в организме человека, возникающих при заболеваниях, и для выявления многих проявлений болезни. К преимуществам радионуклидной диагностики относят также физиологичность исследований; высокую информативность, позволяющую получать диагностическую картину на ранних этапах развития заболевания; атравматичность; отсутствие осложнений; непродолжительность исследований; хорошую переносимость и безопасность; низкие лучевые нагрузки; отсутствие необходимости предварительной подготовки пациента к исследованиям. Возрастных противопоказаний нет.

Методы радионуклидной диагностики в большей степени направлены на функциональное исследование органов и систем, и в меньшей – на анализ их анатомо-морфологических особенностей. Функциональные изменения, намного опережающие анатомические, делают методы ядерной медицины уникальными как в ранней диагностике заболеваний, так и при динамическом наблюдении. При этом разовая лучевая нагрузка на пациента меньше, чем при обычном рентгенологическом обследовании. Прямое отображение кровотока и метаболизма миокарда и головного мозга методами радионуклидной медицины дало новое направление в развитии кардиологии и неврологии. РФП позволяют получать изображения мест с аномальным метаболизмом, визуализируя опухоли, воспаления или места тромбоза.

Радионуклидная диагностика обеспечивает возможность исследования любой системы органов человека и находит применение в неврологии, кардиологии, онкологии, эндокринологии, пульмонологии и т.п. С помощью этих методов изучают кровоснабжение органов, метаболизм желчи, функцию почек, мочевого пузыря, щитовидной железы. Метод обеспечивает не только получение статических изображений, но и допускает наложение изображений, зафиксированных в разные моменты времени, предоставляя возможность изучения динамики процесса. Получаемая информация незаменима при исследовании работы сердца и кровообращения в головном мозге, адекватности работы почек, лёгких и желудка, при контроле усвояемости витаминов и определении плотности костной ткани. Радионуклидная диагностика позволяет обнаружить мельчайшие костные переломы до того, как они станут заметны при помощи рентгена.

Методы радионуклидного исследования подразделяют на статические и динамические. К статическим методам прибегают тогда, когда необходимо определить величину и степень поражения органа или ткани, определить местоположение органов и выявить наличие объёмных образований (опухолей, кист, нагноений). Статические изображения изучаемого органа свидетельствуют о наличии и размере патологической области с аномальным распределением РФП. Динамическая визуализация позволяет оценить наличие функциональных особенностей ткани в исследуемом органе. Динамические методы используют для изучения перераспределения РФП во времени и пространстве, с целью оценки работы различных органов. Ими проводят диагностику заболеваний сердца, почек, печени, жёлч-

ного пузыря, лёгких, определяя функциональные нарушения в этих органах и выявляя степень сохранности органа и его функций.

В радионуклидной диагностике обычно используется γ -излучение. Его регистрируют газоразрядными или сцинтилляционными детекторами с последующей компьютерной обработкой информации.

Различают следующие методы радионуклидной диагностики.

Лабораторная радиометрия – измерение концентрации РФП в веществе по его излучению. Это может быть анализ физиологической жидкости, полученной после введения РФП больному (*in vivo*), либо чисто лабораторное исследование (*in vitro*), без контакта между РФП и больным (радиоиммунные анализы и т.п.).

Клиническая радиометрия – непосредственное измерение интенсивности излучения над тем или иным участком тела в статических условиях. Позволяет судить лишь о степени накопления РФП в конкретной анатомической области, при низкой скорости изменения концентрации РФП.

Гамма-хронометрия – развёрнутая по времени клиническая радиометрия, т.е. радиометрия в динамике. Показывает не только концентрацию РФП в диагностируемой области в разные периоды времени, но и величину и скорость изменения этой концентрации. Этот метод позволяет визуализировать быстропротекающие процессы.

Статическая гамма-топография даёт изображение органа, исследует однородность распределения РФП, а если есть «холодные» или «горячие» пятна, то характер этих пятен, их гомогенность, характер границ, соответствие анатомическим особенностям органа.

Динамическая гамма-топография – последовательность статических сцинтиграмм. Метод обладает всеми преимуществами статической гамма-топографии, но позволяет также отслеживать динамику изменения концентрации РФП в том или ином очаге.

Эмиссионная компьютерная томография – получение томографического среза путём компьютерной реконструкции изображения, полученного при вращении детектора (гамма-камеры). Выделяют одно- и двухфотонную (позитронную) ЭКТ. При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии регистрируют гамма-излучение РФП. Регистрация излучения производится на одну вращающуюся гамма-камеру с последующей цифровой реконструкцией изображения. При позитронной (двухфотонной) томографии регистрируют γ -излучение, полученное в результате аннигиляции протона и электрона.

Измерение накопления РФП в организме и его выведения, направленное на получение информации о функциональном состоянии органа, осуществляют с помощью радиометрии и радиографии. Радиометрия заключается в определении величины накопления данного РФП в зоне интереса. Результаты исследования выражают в относительных величинах, чаще всего в процентах по отношению к количеству РФП, введённого в организм пациента, либо по отношению к окружающим тканям. Типичным примером является изучение функции щитовидной железы методом радиометрии накопленного в ней радиоактивного йода. Радиография позволяет изучить динамику накопления РФП в органе, либо прохождения РФП по органу с током жидкости (крови, мочи и др.). Результаты выражаются в виде кривой зависимости радиоактивности от времени.

Измерение радиоактивности биологических проб (крови, мочи, фекалий и др.) производят для определения функционального состояния систем пищеварения, кроветворения, мочевого выделения и др. С этой целью больному вводят РФП, который благодаря метаболическим превращениям или путём механического переноса может оказаться в той или иной биологической среде. Затем с помощью радиометра определяют активность стандартного количества биологического материала. Таким методом, например, исследуют всасываемость в кишечнике меченых радиоактивных жиров.

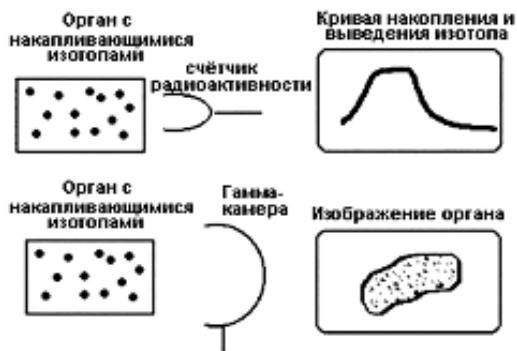


Рис. 1 Разные варианты радионуклидной диагностики.

Тесты *in vitro* (радиоиммунный анализ) предназначены для определения в биологических жидкостях биологически активных веществ (гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и др.). Для выполнения теста *in vitro* у больного производят анализ исследуемой жидкости (крови или мочи). Тесты

in vitro проводят с помощью стандартных наборов реагентов.

Медицинские исследования, связанные с использованием радионуклидов, проводят в специальных лабораториях, оснащённых средствами защиты персонала от излучения и предотвращения загрязнения среды обитания радиоактивными веществами. Проведение радиодиагностических процедур регламентируется нормами радиационной безопасности для пациентов. Выделяют три группы обследуемых лиц — АД, БД и ВД. К категории АД относятся лица, которым радионуклидная диагностическая процедура назначается в связи с онкологическим заболеванием, к категории БД — лица, которым эта процедура проводится в связи с заболеваниями неонкологического характера, к категории ВД — лица, подлежащие обследованию с профилактической целью. По специальным таблицам лучевых нагрузок врач определяет допустимость с точки зрения радиационной безопасности выполнения того и иного радионуклидного диагностического исследования.

На начальном этапе развития радионуклидной диагностики визуализацию органов на сканере вели с помощью таких изотопов, как ^{131}I (щитовидная железа), ^{197}Au (печень), ^{169}Yb (почки), ^{201}Tl (сердце), ^{133}Xe (легкие), ^{75}Se (поджелудочная железа) и т.д. Применяемые тогда РФП имели повышенную радиотоксичность, в основном из-за большого периода полураспада (максимум у ^{75}Se — 121 день). Оптимальные же изотопы должны иметь периоды полураспада в несколько часов или минут. Но РФП с короткоживущими нуклидами трудно использовать на практике, т.к. для того, чтобы доставить необходимую для введения дозу от производителя до пользователя, они должны иметь недопустимо высокие активности. Эта проблема была решена путём использования генераторов радиоактивных изотопов. Принцип работы генератора основывается на том, что распад некоторых

нестабильных элементов заканчивается не образованием стабильного изотопа, а созданием дочернего, нового нестабильного элемента.

Радионуклидная диагностика обычно не приводит к существенным радиационным нагрузкам на пациента, тем не менее, её проведение ограничено для женщин репродуктивного возраста на ранних сроках беременности и для детей моложе 16 лет при исследовании с профилактической целью. Оптимальным для медицины в плане радиационной безопасности является использование короткоживущих изотопов: ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{113m}In , ^{199}Tl , ^{201}Tl , ^{123}I .

13.2 Сканирование

В радионуклидной терапии визуализацию органов осуществляют путем сканирования и сцинтиграфии.

Сканирование радионуклидное — метод радионуклидного исследования основанный на получении двумерного изображения, отражающего распределение радиофармацевтического препарата в организме. В клинической практике используется для исследования почек, печени, легких, щитовидной железы, поджелудочной железы, головного мозга, скелета и др.



Рис. 2 Сканограмма щитовидной железы при диффузном зобе: отмечается увеличение обеих долей железы, некоторая неравномерность накопления радионуклида в верхнем полюсе правой доли.

Исследование проводят с помощью сканера. Импульсы излучения регистрируются построочно движущимся детектором, а затем трансформируются в штриховые отметки на бумаге. Штриховые строчки, постепенно заполняя поле регистрации, образуют сканограмму. По плотности штриховки и ее распределению судят о степени накопления РФП препарата в различных участках изучаемой области.

Первоначальная оценка сканограмм осуществляется путем визуального анализа изображения. При этом определяют положение, форму и размеры области накопления РФП, выявляют особенности его распределения, равномерность и интенсивность накопления. При анализе сканограмм специально выявляют зоны избыточного или недостаточного накопления РФП, обусловленные наличием функционирующих (поглощающих) или не функционирующих (не поглощающих) участков в органе (рис. 2).

При профильном сканировании один или два датчика сканера движутся над исследуемой областью в одном линейном направлении. При этом вместо штрихового изображения исследуемого органа вычерчивается кривая, отражающая распределение РФП в теле пациента в направлении движения датчика. Профильное сканирование применяют для изучения распределения РФП в теле пациента с целью поиска клинически неопределяемых метастаз и для обнаружения крупных патологических очагов.

13.3 Статическая сцинтиграфия

Основное направление радионуклидной диагностики — визуализация распределения РФП как во всём организме, так и в отдельных органах или тканях. Метод назван сцинтиграфией, т.к. способ регистрации постро-

ен на эффекте сцинтилляции – образовании световых вспышек при взаимодействии γ -излучения с кристаллофосфорами. В основе сцинтиграфии лежит избирательное накопление и выведение РФП исследуемым органом.

Сцинтиграфия – метод радионуклидного исследования внутренних органов, основанный на визуализации с помощью сцинтилляционной гамма-камеры распределения введенного в организм РФП. При сцинтиграфии всегда используют РФП, меченные γ -излучающими радионуклидами, поэтому её называют также гамма-сцинтиграфией. Сцинтиграфия позволяет изучить топографию органа, выявить в нём морфологические, функциональные и метаболические нарушения.

При сцинтиграфии внутривенно, через дыхательную или пищеварительную систему вводится меченый радионуклидом препарат. Он накапливается в органах и тканях, из которых начинает исходить γ -излучение, считываемое гамма камерой, в результате чего получается двухмерная картинка, называемая сцинтиграммой.

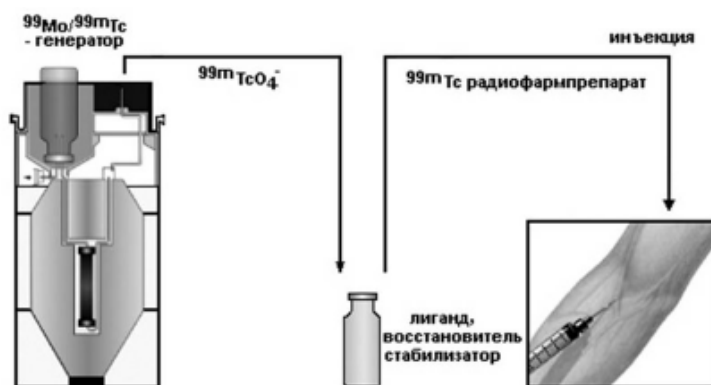


Рис. 3. Последовательность операций в методе сцинтиграфии.

Различают статическую сцинтиграфию скелета, всего тела, щитовидной железы, шеи, лёгких, печени и селезёнки, головного мозга, грудной клетки, почек и др.

Диагностический аппарат для сцинтиграфии состоит из следующих узлов:

- а) сцинтилляционно-детектирующего устройства, осуществляющего преобразование γ - или β -излучения в энергии световых квантов и затем – в электрические сигналы;
- б) усилителя электрических импульсов, поступающих со сцинтилляционно-детектирующего устройства;
- в) амплитудного анализатора импульсов – устройства, которое способствует дифференцированию поступающих с усилителя сигналов;
- г) устройства регистрации и представления информации – преобразователя сигналов дифференциального дискриминатора в цифровую, графическую или визуальную информацию;
- д) специализированного или универсального компьютера для управления процессом сбора данных и их обработки.

Прибором для регистрации излучения от РФП в процессе исследования является сцинтилляционная камера (гамма-камера).

Гамма-камера сцинтилляционная – медицинский прибор для радиоизотопной диагностики. Представляет собой многоканальный коллиматор; на выходе

каждого из каналов установлены ФЭУ, сигналы которых обрабатывают на компьютере. После введения в организм препарата, меченного радиоактивными изотопами, с помощью гамма-камеры можно получить на экране картину распределения препарата в исследуемом органе, а также наблюдать в динамике процесс его выведения.

Гамма-камера предназначена для визуализации и исследования кинетики накопления РФП во внутренних органах и физиологических системах организма пациента. Она регистрирует количество фотонов, испускаемых исследуемым органом, и формирует карту вспышек каждого из них в пространстве, строя изображение органа. Статические изображения отображают данные, полученные в конкретной точке в течение исследования, динамические изображения отображают изменения результатов измерения с течением времени.

К характеристикам гамма-камеры относится полезное поле видения детектора, степень неоднородности поля видения, энергетическое разрешение, пространственное разрешение, нелинейное искажение, быстродействие гамма-камеры. Обычно гамма-камера обеспечивает хорошее пространственное разрешение и высокую скорость визуализации γ -излучения от РФП, введенного в организм пациента. В сочетании с компьютером гамма-камера позволяет проводить все основные виды радиоактивных *in vivo* исследований.

Гамма-камера состоит из детектора (большого скинтилляционного кристалла, обычно из NaJ(Tl)), световода, набора ФЭУ, сменных свинцовых многоканальных коллиматоров и блока аналоговых электронных устройств, обеспечивающих определение координат и амплитуд сигналов, компьютера и консоли оператора. Система для диагностики всего тела требует наличия подвижного детектора, который проходит вдоль тела пациента, либо подвижного стола, который движется под неподвижным детектором.

Во избежание погрешностей, привносимых излучением от посторонних источников, детектор помещают в защитный кожух, выполненный из свинца или его сплавов. Пространство, с которого на детектор поступает излучение, ограничивается и формируется сменными диафрагмами (коллиматорами) из свинца, которые имеют разную форму в зависимости от типа исследования. Толщина свинцовой защиты зависит от применяемых изотопов. Излучение должно ослабляться защитой в 1000 раз. Для излучения с энергией 140 кэВ достаточно свинцовой защиты толщиной 10 мм, а для энергии 500 кэВ необходимо 50 мм.

Поступающие через отверстия в коллиматоре γ -кванты от РФП, распределенного в теле пациента, возбуждают в кристалле световые вспышки — скинтилляции. ФЭУ преобразуют фотоны видимого излучения в импульс тока, который регистрируется спектрометрической аппаратурой. Амплитуда импульса пропорциональна поглощенной в скинтилляторе энергии γ -кванта, поэтому возможно отделение от фона вспышек, вызванных γ -квантами с энергией, характерной для используемого маркера.

Каждый изотоп имеет максимальную интенсивность в определенном диапазоне энергии (это область называется фотопиком). Для получения высокой эффективности счёта необходимо регистрировать те импульсы, амплитуда которых соответствует области фотопика. Эту задачу выпол-

няет анализатор, пропускающий импульсы, амплитуда которых находится в диапазоне энергий (окне), заданном исследователем. С выхода анализатора стандартизированные по длительности и амплитуде импульсы поступают на устройство регистрации. В одном приборе может быть несколько анализаторов, соединенных параллельно, но работающих с разными режимами дискриминации. Это позволяет отдельно регистрировать различные диапазоны энергии, а, следовательно, получать информацию о количестве разных изотопов, находящихся одновременно в поле зрения устройства.

Сборка ФЭУ осуществляет восстановление координат вспышки, что позволяет измерить пространственное распределение маркера в теле пациента. Данные поступают в компьютер, который формирует и выводит на дисплей изображение — сцинтиграмму.

Важным узлом детектора является коллиматор, который позволяет избежать искажений получаемых сцинтиграмм. Расположенный перед кристаллом коллиматор позволяет чётко визуализировать тот или иной орган, поскольку падающие под некоторым углом к центральной оси его отверстий γ -кванты поглощаются свинцовыми перегородками и не достигают кристалла. В гамма-камерах используются многоканальные (параллельные, дивергентные, конвергентные) и одноканальный «*pin hole*» коллиматоры. В зависимости от примененного коллиматора могут существенно изменяться такие параметры, как поле видения гамма-камеры, её чувствительность и разрешающая способность, поэтому выбор коллиматора является важным этапом исследования.

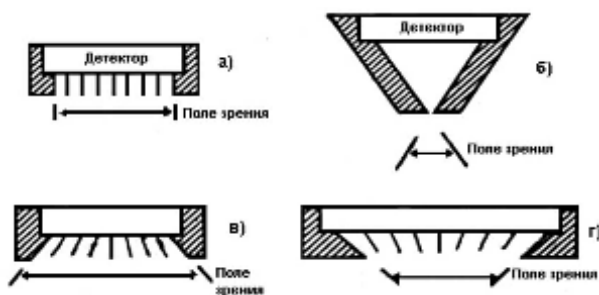


Рис. 4. Коллиматоры для гамма-камер: а — плоскопараллельный; б — дивергентный; в — пинхолльный (с точечной апертурой); г — конвергентный.

Коллиматор служит для селекции по направлению γ -квантов, падающих на камеру. В коллиматоре с парал-

лельными отверстиями на сцинтиллятор попадают лишь те γ -кванты, которые движутся перпендикулярно поверхности коллиматора. Коллиматор определяет также геометрическое поле зрения камеры и обуславливает пространственное разрешение и чувствительность всей системы. Для построения распределений радионуклидов с различной энергией γ -излучения и достижения приемлемого компромисса между пространственным разрешением и чувствительностью применяют набор из коллиматоров нескольких типов. Помимо коллиматоров с параллельными отверстиями существуют и коллиматоры с единственным отверстием малого диаметра, предназначенные для визуализации малых, приповерхностных органов, а также коллиматоры со сходящимися или расходящимися отверстиями для получения изображений всего тела и органов средних размеров (рис. 4). Отметим, что пространственное разрешение улучшается с увеличением длины отверстий или их числа на единицу площади коллиматора при оп-

тимальной его толщине: чем большее число отверстий меньшего диаметра можно разместить на одной и той же площади, тем выше разрешение. Собирающий коллиматор с большим числом отверстий даёт наилучшее сочетание высокого разрешения и чувствительности, достигаемое за счёт уменьшения поля зрения системы, а также ценой определённых искажений изображения. Рассеивающий коллиматор с большим числом отверстий обеспечивает большое поле зрения, особенно при работе с гамма-камерой с малой площадью детектора. Однако в этой конструкции пространственное разрешение и чувствительность снижены, а также возможны искажения изображения.

При выполнении обследования необходимо располагать пациента на минимальном расстоянии от коллиматора для того, чтобы повысить пространственное разрешение полученных скинтиграмм.

Позиционно-чувствительным детектором (ПЧД) γ -квантов называют детектор, который позволяет определять координаты попадания в него квантов γ -излучения и, одновременно, энергию, переданную квантом чувствительному объёму детектора. ПЧД – основной блок гамма-камеры, определяющий качество получаемого изображения и специфику прибора. Основные требования к нему: эффективность регистрации и площадь чувствительной поверхности детектора. Для визуализации быстрых динамических процессов в организме, например, прохождения РФП через камеры сердца, требуется получать изображение за время порядка 0,1 с. Поэтому детекторы должны обладать высокой эффективностью регистрации γ -излучений с энергиями ниже 0,5 МэВ. Детектор для визуализации скелета человека имеет размеры 50х200 см, но для исследования внутренних органов достаточно иметь площадь 1000 см² (одновременная визуализация лёгких или лёгкого и печени).

Параметры коллиматора выбирают так, чтобы обеспечить попадание γ -излучения из каждого элементарного объёма источника на соответствующий достаточно малый элемент поверхности детектора. Тем самым осуществляется преобразование трёхмерного распределения РФП в проекционное двумерное распределение частоты актов взаимодействия γ -квантов с веществом детектора, т.е. в планарное распределение скинтиляционных световспышек.

Позиционные и энергетические сигналы с выходов сумматоров поступают на входы линейных пропускателей, а энергетический сигнал (параллельно) — на вход одноканального амплитудного анализатора. Амплитудный анализатор вырабатывает сигнал, открывающий пропускатели в том случае, если амплитуда энергетического сигнала лежит в «окне» анализатора, т.е. между нижним и верхним уровнями дискриминации. Окно анализатора заранее настраивается на фотопик γ -спектра используемого радионуклида. Ширина окна выбирается в зависимости от активности вводимого пациенту РФП и требований к качеству изображения.

Разрешающая способность скинтиляционного счётчика в диапазоне энергий 100÷200 кэВ составляет 10÷15%, благодаря чему скинтиляционный счётчик позволяет отделять γ -кванты, излучаемые организмом без рассеяния, от тех квантов, которые претерпели рассеяние с потерей энергии. В большинстве гамма-камер применяются тонкие (толщиной

6–12 мм) одиночные сцинтилляционные кристаллы йодистого натрия, активированного таллием или теллурием. Эти кристаллы большого диаметра (до 50 см) излучают свет в сине-зелёной области спектра (вблизи длины волны 415 нм), что согласуется со спектральной характеристикой стандартных ФЭУ.

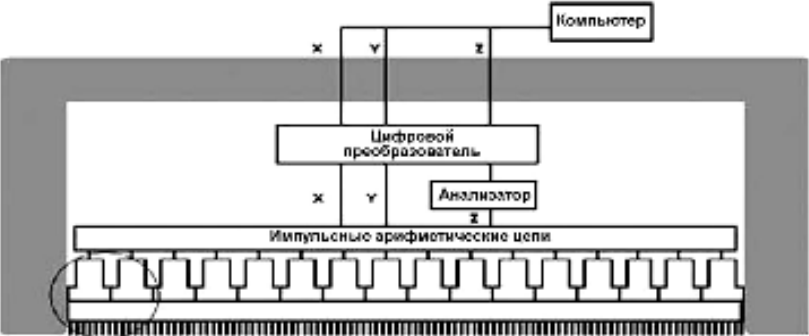


Рис. 5. Схема гамма-камеры.

Над сцинтилляционным кристаллом размещены ФЭУ. Количество ФЭУ определяет разрешающую способность гамма-камеры, поэтому конструкторы стремятся максимально увеличить их число.

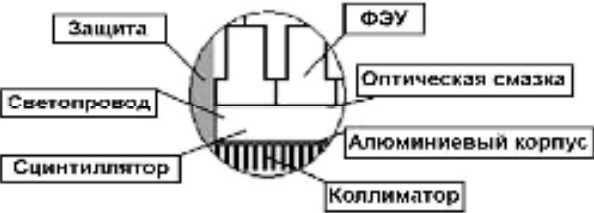


Рис. 6. Основные компоненты гамма-камеры.

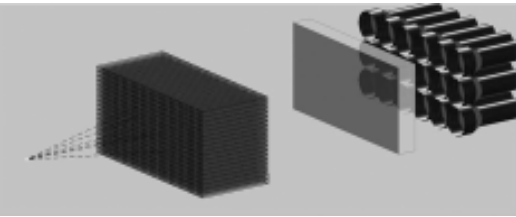


Рис. 7. Оптическая система гамма-камеры: коллиматор, кристалл сцинтиллятора, набор ФЭУ.

Аппаратура для кардиологического применения обеспечивает съём данных за один проход, распределительный режим съёма данных, автоматическое распознавание границ, определение ударного объёма сердца, минутного сердечного выброса, общей фракции выброса и т. д.

В зависимости от способа регистрации излучений все приборы делят на шесть групп:

- 1) медицинские радиометры – для регистрации относительной радиоактивности в органе или в пробах биологических сред (радиометрия щитовидной железы, гормонов в крови и др.);
- 2) медицинские радиографы – для регистрации динамики перемещения РФП в организме с представлением информации в виде кривых (ренография, гепатография, кардиография и др.);
- 3) дозкалибраторы – для измерения абсолютной величины активности РФП, вводимой пациенту;

4) счётчики всего тела – для измерения общей активности РФП в теле пациента (оценка тканевого этапа йодного обмена и т.п.)

5) сканеры, профильные сканеры – для регистрации распределения РФП в органе или теле больного с представлением данных в виде изображения или кривых;

6) сцинтилляционная γ -камера, оснащенная компьютером – для регистрации динамики перемещения и распределения РФП с одновременным получением на дисплее ЭВМ изображения органа и кривых, отражающих его функцию.



Рис. 8. Двухдетекторная гамма-камера.

Наиболее распространённым методом клинической диагностики является статическая изотопная визуализация в плоскости, называемая *планарной сцинтиграфией*. Планарные сцинтиграммы представляют собой двумерные распределения, т.е. проекции трёхмерного распределения активности изотопов, находящихся в поле зрения детектора. В отличие от рентгенографии, в которой точно известно начальное и конечное положения каждого рентгеновского луча, в планарной сцинтиграфии при визуализации радиоизотопного источника можно определить положение лишь регистрируемого γ -излучения. Следовательно, для получения изображения необходимо применять систему коллимации, позволяющую выделять направление прихода γ -квантов. Способ коллимирования излучения бывает механическим (например, с использованием свинцовых экранов) или электронным.

Современная сцинтилляционная гамма-камера оснащена компьютером, в памяти которого хранятся изображения распределения РФП в исследуемой области. Программное обеспечение содержит большое количество протоколов для обработки изображения. Наиболее распространенными функциями являются: сглаживание изображения, нормализация и интерполяция; соединение и вычитание изображений; вычитание фона; увеличение контраста; циклический показ последовательности изображений (режим кино); реконструкция и отображение зоны интереса; построение и отображение графиков и гистограмм.



Рис. 9. Обследование больного методом сцинтиграфии.

Ряд методик статической сцинтиграфии основан на получении диагностической информации по повышенному накоплению РФП в патологическом очаге. Например, при метастатическом поражении скелета РФП распределяются в метастазах в большем количестве, чем на других участках, что отображается на сцинтиграммах в виде «горячих» очагов. Сцинтиграфия с остеотропным РФП во многих случаях позволяет обнаруживать метастазы опухоли в кости за четыре месяца до по-

явления их рентгенологических признаков. В опухолях головного мозга вследствие нарушения в зоне поражения гематоэнцефалического барьера происходит задержка РФП. При скинтиграфии щитовидной железы с использованием ^{131}J получают отчетливое изображение всей железы. Однако при токсической аденоме щитовидной железы РФП накапливается только в патологическом очаге, а нормально функционирующая ткань железы на скинтиграммах не выявляется. Лишь после введения тиреотропного гормона гипофиза, стимулирующего функцию щитовидной железы, можно получить на скинтиграммах изображение её нормально функционирующей ткани. Для скинтиграфии лёгких используют меченые макро- и микроагрегаты альбумина сыворотки крови человека, которые задерживаются в капиллярах лёгких.

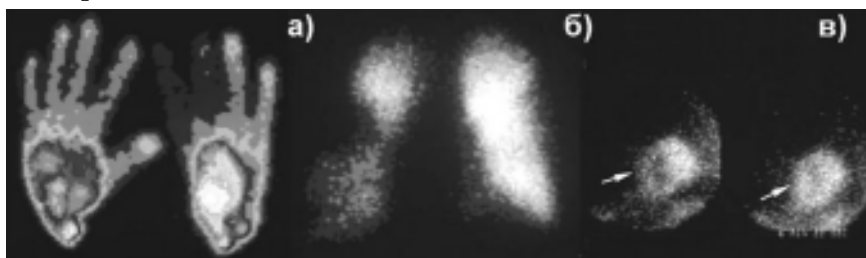


Рис. 10. Примеры скинтиграмм: а – скинтиграмма кистей с ^{99m}Tc -эритроцитами: левая кисть не изменена; на правой кисти отсутствует большой палец, снижение накопления РФП в области II и III пальцев в результате нарушения кровоснабжения; б – скинтиграмма лёгких с ^{99}Tc -микросферами альбумина при тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий с поражением правого лёгкого: отсутствие накопления в средней зоне и недостаточное накопление в нижних отделах РФП правого лёгкого и недостаточное накопление РФП в базальных отделах левого лёгкого; в – скинтиграмма миокарда с ^{201}Tl при хронической ишемической болезни сердца до (слева) и после (справа) операции аортокоронарного шунтирования: слева – низкое накопление РФП в области межжелудочковой перегородки в результате плохого кровоснабжения; справа – увеличение накопления РФП в этой области после операции (область межжелудочковой перегородки указана стрелками).

В ряде случаев о патологических изменениях в органе судят по снижению или отсутствию в нём РФП. При этом на скинтиграммах появляются «холодные» очаги, отображающие утрату функциональной активности ткани в области опухоли, кисты, разрастания соединительной ткани, снижения кровотока. Например, при исследованиях, проводимых с коллоидными растворами, которые в норме почти на 90% поглощаются печенью, повышенное накопление их в селезёнке может служить признаком цирроза печени. В тех случаях, когда исследуют внутренние органы, для которых не найдены тропные РФП, используют методику бинуклидного исследования. Так, для визуализации поджелудочной железы применяют селенометионин, меченный ^{75}Se , который накапливается как в поджелудочной железе, так и в печени. При увеличении печени выделить на скинтиграмме изображение собственно поджелудочной железы невозможно, поэтому при панкреатоскинтиграфии пациенту вводят не только селенометионин, но и коллоидный раствор, меченный ^{99m}Tc , который накапливается только в печени. Последовательно получают скинтиграмму печени и поджелудочной железы после введения ^{75}Se , затем только печени по введенному ^{99m}Tc ,

из первого изображения «вычитают» второе, в результате чего на скинтиграмме остаётся изображение, соответствующее только поджелудочной железе.

13.4 Динамическая скинтиграфия

Для изучения функций внутренних органов особенно сердечно-сосудистой системы, почек и печени целесообразно получать серию изображений в течение определенного промежутка времени (динамическая скинтиграфия), что более информативно, чем одна скинтиграмма. При этом используют РФП, способные быстро накапливаться в органе или быстро проходить через этот орган, не участвуя в обмене веществ.

Продолжительность записи и ритм получения скинтиграмм выбирают в зависимости от особенностей функционирования органа, характера РФП, задач диагностики. Для записи быстро происходящих процессов (например, деятельности сердца) применяют устройства, позволяющие упорядочить сбор информации, связав серию изображений органа с отдельными фазами его цикла.

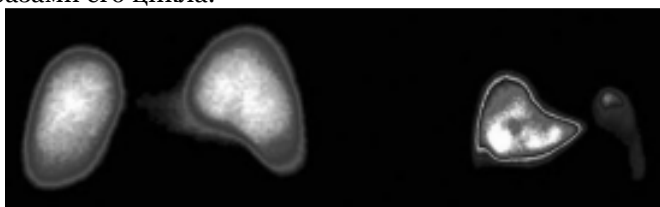


Рис. 11. Динамическая скинтиграфия печени.

Временные изменения пространственного распределения РФП регистрируют, получая многократные изображения за промежутки времени от нескольких миллисекунд до сотен секунд. Этот способ визуализации с помощью радиоизотопов является основным при функциональных исследованиях внутренних органов и систем организма. Регистрация излучения ведётся одновременно по всему полю видения, что даёт возможность при регистрации отдельных кадров с интервалом до 0,1 с определять характер перемещения РФП в исследуемом органе.

При динамической скинтиграфии в памяти компьютера накапливается большое количество кадров в определенный промежуток времени. Компьютер производит подсчёт показателей из нескольких зон интереса и автоматически строит график на экране дисплея. Полученные кинетические кривые позволяют, например, с большой точностью определить состояние функции гепатоцитов, ход наполнения желчного пузыря и (по количеству РФП, выводимого с желчью в кишечник) состояние сфинктера.

В радионуклидной терапии при оценке риска для здоровья пациента со стороны процедур ввода в организм человека радионуклидов, используются системные биохимические модели. Их подразделяют на два главных класса: модели задержки и физиологически обоснованные модели.

Модели задержки не ставят целью биологически строгое описание реальных путей перемещения радионуклида в организме, это математически удобное рассмотрение эволюции во времени количества радионуклида в его главных резервуарах (ячейках, на которые были разбиты при моделировании структуры органа или организма) после его первоначального про-

никновения в кровь. Обычно используются такие параметры, как доля от общей активности, накапливающаяся в конкретной ячейке и полупериод биологического удаления – параметр специфичный для каждой камеры (ячейки). Считают, что трассер, покидающий ткани, движется по таким путям как мочевой пузырь или желудочно-кишечный тракт.

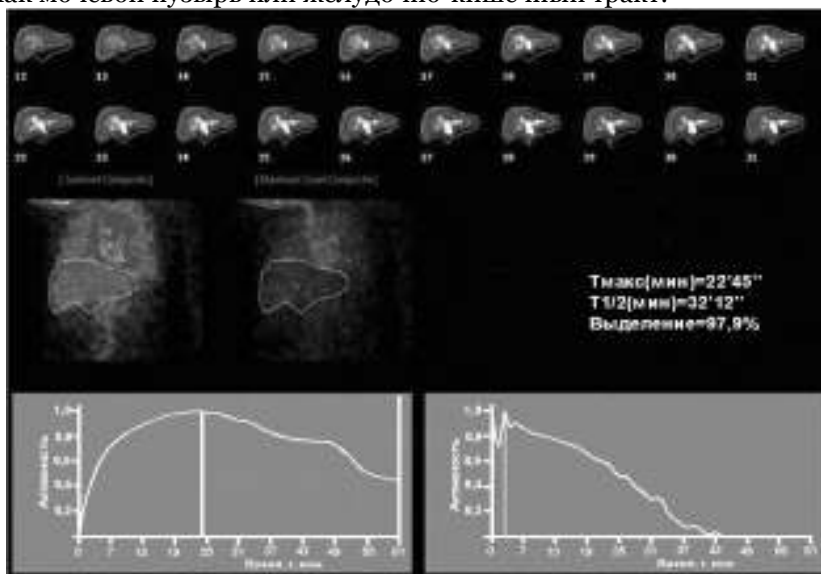


Рис. 12. Гепатограмма и динамическая сцинтиграфия печени.

В качестве примера можно упомянуть основанные на физиологии модели для элементов, откладывающихся в костях. Одна группа моделей описывает поведение элементов типа стронция, радия или свинца откладывающихся в объёме кости (рис. 13), а вторая – поведение элементов (америций, нептуний и торий), накапливающихся на поверхности кости. При этом учитывается, что «поверхностные» элементы могут присутствовать и в объёме кости, а «объёмные элементы» – длительное время пребывать на её поверхности.

Системные биокинетические модели для членов цепочек генетически связанных радионуклидов, образующихся *in vivo*, используются в дозиметрии (доза зависит от возраста пациента). В большинстве случаев, членов ряда, вырабатываемых *in vivo*, привязывают к системной биокинетической модели материнского нуклида (т.е. радионуклида, поступившего в организм). Исключения составляют благородные газы, если они являются дочерними нуклидами.

Во время пребывания в дыхательном тракте образующиеся (дочерние) радионуклиды имеют ту же динамику поведения, что и материнский изотоп. Скорость миграции ингалированных радионуклидов и их радиоактивных потомков зависит от скорости растворения носителя. Исключение представляет ^{222}Rn , который покидает организм со скоростью 100 ат/сут. после его образования в любом отделе дыхательного тракта. Радиоактивные члены радиоактивного ряда, образовавшиеся или мигрировавшие в желудочно-кишечный тракт после поступления, оказываются в желудочно-кишечной фракции всасывания материнского нуклида. Исключение из

этого общей биохимической модели поведения имеет место, если радионуклид родился в ряду, родоначальником которого был изотоп радия, тория или урана. Тогда полагают, что фракционное всасывание продукта распада, образовавшегося *in vivo*, аналогично поступлению в организм материнского изотопа.

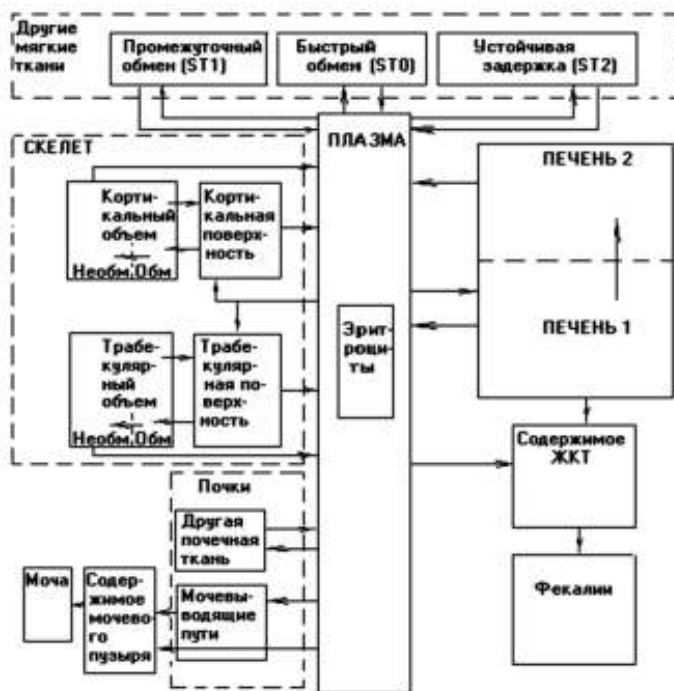


Рис. 13. Структура основной модели для кальций-подобных элементов Обм – «обменный» костный объем, Необм – «необменный» костный объем.

Биокинетические модели базируются на дифференциальных уравнениях. Используя их решения можно подобрать теоретическую кривую, адекватно описывающую экспериментальные кинетические данные.

Динамическую сцинтиграфию применяют при исследовании функции почек, печени, желчного пузыря. Например, сцинтиграфия почек основана на использовании РФП, тропных к клубочковой и канальцевой системам. Динамическое исследование позволяет в режиме реального времени визуализировать накопительную и выделительную функцию каждой почки по отдельности. Методика исследования (при внутривенном введении меченого гиппурана) заключается в непрерывной регистрации радиоактивности над областью почек с помощью гамма-камеры. Получаемая информация записывается в памяти компьютера, и после окончания исследования на экранах мониторов воспроизводятся изображения различных этапов прохождения меченых нефротропных соединений через почки.

В норме к 3 мин после введения меченого гиппурана появляется изображение почечной паренхимы, активно накапливающей препарат. Через 6 мин контрастность изображения паренхимы снижается; меченое соединение заполняет чашечно-лоханочную систему, а затем через 15 мин – мочевого пузыря. С помощью специальной математической обработки на

компьютере динамику прохождения радиоиндикатора можно воспроизводить в виде компьютерных ренограмм и рассчитывать её в показателях раздельного почечного клиренса.

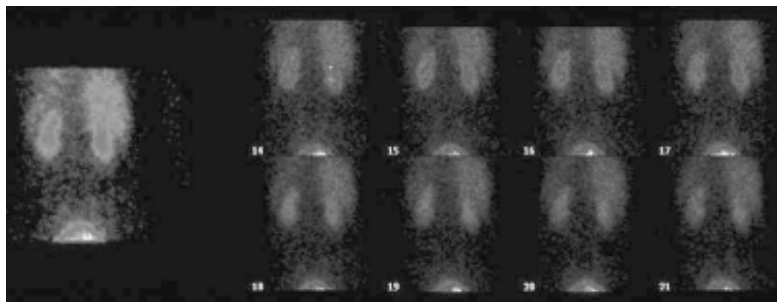


Рис. 14. Динамическая сцинтиграфия почек.

В рамках непрямой ангиографии определяются скоростные и объёмные характеристики почечного кровотока. Сцинтиграфия почек позволяет получить важную диагностическую информацию у больных с различными заболеваниями мочевыделительной системы: оценивать экскрецию при воспалительных заболеваниях почек и нефролитиазе; определять наличие почечной недостаточности и её выраженности, определять показания к оперативному лечению у больных с обструктивными заболеваниями мочевыводящих путей, обнаружить наличие пузырно — рефлюкса мочеоточника. Время проведения исследования составляет менее 30 минут.

Процесс перераспределения РФП в организме можно описать в виде математической модели, состоящей из совокупности сообщающихся камер — функционально однородных частей организма. При условиях, что концентрация РФП внутри камеры одинакова и обмен между камерами происходит за счёт диффузии или по транспортным магистралям, процессы изменения концентрации радиоактивного вещества в камерах описываются системой линейных дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами.

При динамическом исследовании по серии сцинтиграфических изображений строятся кривые активность-время для выбранных врачом зон интереса, аналогом которых являются соответствующие камеры в модели кинетики РФП. Эти кривые отражают пространственно-временные процессы изменения концентрации индикатора в органах и системах организма, характеризующие конкретные физиологические процессы. Определение транспортных констант k_{ij} представляет собой классическую задачу оптимизации, которую можно решить, используя метод наименьших квадратов.

13.5 Фармакокинетика

Важным направлением ядерной медицины является исследование функционирования органов или тканей, их взаимодействие, метаболизм или выведение трассера. Данное направление называется фармакокинетикой.

Фармакокинетика — раздел медицины, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным

средством в организме млекопитающего. Это наука о механизмах и скоростях химических превращений лекарств в организме.

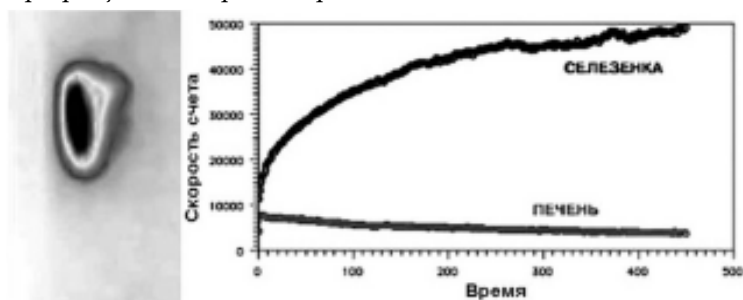


Рис. 15. Сцинтиграфия с эритроцитами, меченными ^{99m}Tc (разрыв селезенки).

Для изучения фармакинетики с использованием РФП диагностику проводят либо методами сцинтиграфии, либо путём регистрации динамики перемещения РФП в организме с представлением информации в виде кривых активность в органе – время. Часто оба метода совмещают.

Измерение изменения во времени активности радиоактивного индикатора в зоне интереса (*in vivo* исследования) проводят много- или одноканальными радиометрами с коллимированными детекторами. С их помощью измеряется уровень накопления РФП в каком-либо органе или системе органов пациента.

Фармакокинетические методы используются для исследования функции селезенки, почек, печени и лёгких.

Как уже упоминалось, радионуклидная диагностика началась с использования ^{222}Rn для исследования состояния дыхательных функций при туберкулезе лёгких. Позднее для изучения функциональной деятельности лёгких и сердца стали применять ^{133}Xe . Радиоизотопное исследование позволяет изучить вентиляцию и перфузию лёгких. При вдыхании ^{133}Xe можно определить участие долей лёгкого в акте дыхания, исследовать бронхиальную проходимость во время полувыведения препарата. Диагностика выявляет патологические очаги в лёгком, которые длительно задерживают или, наоборот, не накапливают изотоп.

Методами фармакокинетики проводят такие исследования, как проба Шиллинга и С-14-тест дыхания, которые включают приём радионуклидов пациентом и анализ проб тела в лаборатории. Радионуклиды, используемые в подобных тестах, должны обладать такими же качествами как те, которые безопасно используются *in vivo*, и при этом позволяют анализировать *in vitro*, после извлечения образцов из тела пациента. Казалось бы, изотоп ^{14}C с его огромным периодом полураспада ($T=5760$ л) не удовлетворяет этим критериям. Тем не менее, он достаточно безопасен, поскольку проходит сквозь организм человека в течение одного дня.

Проба Шиллинга – проба, которая позволяет определить способность человека усваивать витамин В12 из кишечника. Пациент принимает внутрь радиоактивный витамин В12, после чего собирают на анализ мочу. Через 24 ч в норме у человека выделяется 10% от первоначально принятой дозы витамина; у больных пернициозной анемией выделяется 5% от первоначальной дозы витамина.

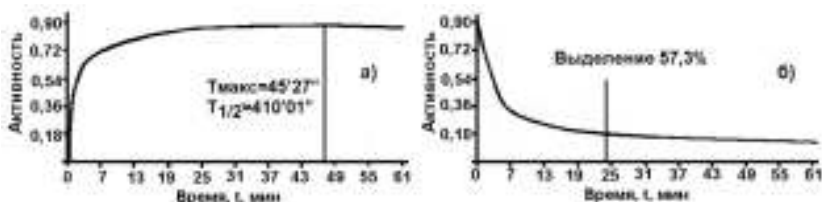


Рис. 16. Примеры зависимостей, регистрируемых при изучении фармакинетики печени: а – сорбция РФП; б – десорбция РФП.

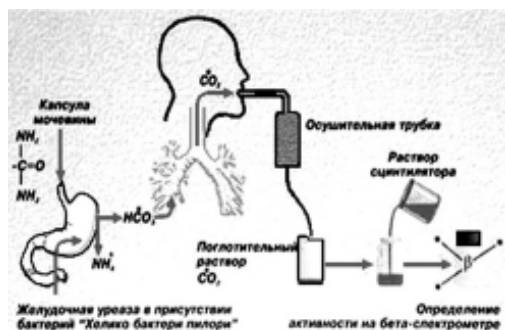


Рис. 17. Схема проведения тестирования желудочно-кишечных заболеваний с помощью препарата «Уреакпс С-14».

В России для диагностики язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта используется препарат «Уреакпс С-14», представляющий собой желатиновую капсулу, содержащую мочевины, меченную ^{14}C . Углерод-14 излучает

только бета-частицы с малой энергией (49 кэВ) и при активности одной капсулы 1 мКи не представляет никакой угрозы здоровью пациента.

Метод получил название тест-дыхания. Пациент глотает соответствующие меченные ^{14}C соединения, которые метаболируют в его организме с выделением углекислого газа. Активность выдыхаемого воздуха легко фиксируется на бета-счетчике. По уровню активности выдыхаемого углекислого газа можно судить о функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, а также проводить раннюю диагностику диабета. Действие препарата основано на том, что при наличии предрасположенности к язвенным заболеваниям происходит выделение углекислого газа с повышенным содержанием ^{14}C .

Типичным примером данного вида радионуклидного исследования является изучение функции щитовидной железы методом радиометрии накопленного в ней радиоактивного йода. Информация, получаемая с помощью радиогграфии, идентична полученной при динамической сцинтиграфии, однако, точность её значительно ниже, чем при исследовании на гамма-камере. Преимуществом радиогграфии являются невысокая стоимость метода и простота исследования. Наиболее широко её применяют при исследовании почек с помощью натриевой соли о-йодгиппуровой кислоты, меченной ^{131}I (8,04 дн). Измерение γ -радиоактивности биологических проб (крови, мочи, фекалий и др.) производят для определения функционального состояния систем пищеварения, кроветворения, мочевого выделения и др. С этой целью больному вводят РФП, который благодаря метаболическим превращениям или путём механического переноса может оказаться в той или иной биологической среде. Затем с помощью радиометра определяют активность стандартного количества биологического материала. Таким методом, например, исследуют всасываемость в кишечнике меченых радиоактивных жиров.

Радионуклидная диагностика заключается в анализе информации, полученной после введения в организм пациента определенного химического или биохимического соединения, меченного γ -излучающим радионуклидом, с последующей регистрацией пространственно-временного распределения этого соединения в организме с помощью позиционно-чувствительного детектора γ -излучения. Конечным результатом функциональных радионуклидных исследований является совокупность временных гистограмм (гамма-хронограмм).

13.6 Изотопы и РФП для радионуклидной диагностики

Радиофармацевтические препараты (радиофармпрепараты, РФП) — радиоактивные изотопы или их соединения с различными неорганическими или органическими веществами, предназначенные для медико-биологических исследований, радиоизотопной диагностики и лечения различных заболеваний.

Радиофармпрепараты — это химические вещества, содержащие в составе своей молекулы радиоактивные изотопы. В зависимости от цели исследования применяют либо метаболические РФП (т.е. молекула РФП является одним из звеньев того или иного метаболического процесса) — для изучения метаболизма, либо РФП перфузионного типа распределения (молекула РФП не является частью метаболической цепочки и имеет определённые размерные характеристики, т.е. распределение РФП зависит большей частью от перфузии того или иного органа).

Диагностические РФП используют для изучения потока крови в мозге, функционирования печени, лёгких, сердца или почек, для оценки роста костей, и подтверждения других диагностических процедур. Другое важное применение — предсказание последствий хирургических вмешательств и оценка изменений после лечения. Возможности радионуклидных методов позволяют диагностировать многие заболевания в начальных стадиях, когда другие клинические методы недостаточно эффективны. РФП на основе меченых антител и их фрагментов используют для выявления онкологических заболеваний и в кардиологии. Перспективно использование меченых рецептор-связывающих соединений для визуализации и количественной оценки состояния различных рецепторов (диагностика заболеваний нервной системы, в том числе психических, и онкология). Особенно важно, что РФП позволяют оценивать состояние различных органов и тканей организма на клеточном уровне.

Оптимальным радионуклидом для РФП является тот, который позволяет получить максимум диагностической информации при минимальной лучевой нагрузке на больного. Излучение, генерируемое радиоактивным изотопом, должно быть удобным для регистрации его радиодиагностической аппаратурой. Для этого необходимо, чтобы γ -кванты, испускаемые индикатором, минимально поглощались и рассеивались в тканях, обеспечивая высокую эффективность счета импульсов. Это положение связано с требованием радиационной безопасности, поскольку, чем меньше рассеяние квантов ионизирующего излучения в структурах организма, тем ниже поглощенная пациентом доза. Излучение должно иметь такие энергетические характеристики, чтобы наиболее эффективно вызывать фотоэлектрические процессы в сцинтилляционном кристалле и при этом хорошо проникать через коллиматор.

Указанным требованиям удовлетворяют нуклиды, основной диапазон энергий которых составляет 40÷400 кэВ, а наиболее предпочтительным является гамма-спектр с интервалом энергий 100÷250 кэВ. Излучение, энергия которого не достигает 100 кэВ, является недостаточным для высоко разрешающей регистрации с помощью гамма-камеры, а энергия γ -квантов свыше 250 кэВ является причиной значительного снижения эффективности счёта импульсов. При этом должны отсутствовать сопутствующие α -, β - или γ -излучения. В ядерной диагностике предпочитают использовать радионуклиды, распадающиеся путём электронного захвата с выделением монохроматического гамма- или рентгеновского излучения.

Период полураспада изотопа должен составлять величину не менее 1,5 от продолжительности проведения теста. Эффективный период полувыведения изотопа и меченного им РФП должен быть не слишком большим и не слишком маленьким. Идеальный РФП должен распространяться только в пределах диагностируемой анатомической области. Желательно выбирать такой РФП, который быстро поступает в исследуемый орган и быстро выводится из организма, снижая лучевую нагрузку. Необходимо обеспечить для пациента токсикологическую и радиационную безопасность РФП и продуктов его превращения в организме.

Важнейшими характеристиками РФП являются: физическое состояние и химический состав препарата, в том числе сведения о химических примесях к целевому веществу; общая и удельная активности целевого радионуклида; радиохимическая чистота, т. е. сведения о других радионуклидах, присутствующих в препарате.

Отличительной особенностью диагностического РФП является отсутствие фармакологического эффекта.

РФП нужно перевести в форму, подходящую для введения человеку, т.е. он должен быть стерилен, апирогенен, не содержать токсичных соединений, и приготовлен в виде препарата с биосовместимым pH (~4,0—10,5). РФП содержит биосовместимый носитель, например, жидкость, в которой РФП суспендирован или растворен, такую, чтобы композиция была физиологически приемлемой, т. е. чтобы её можно было вводить в организм человека без токсического воздействия. Подходящим биосовместимым носителем является стерильная, апирогенная вода для инъекций, физиологический раствор, водный раствор солей катионов плазмы с биосовместимыми противоионами, сахаров, сахарных спиртов или гликолей.

РФП поставляются в контейнере, который снабжен уплотняющей прокладкой, подходящей для многократного прокалывания иглой для подкожных инъекций и в то же время сохраняющей стерильность. Такие контейнеры содержат однократные или многократные дозы для пациентов. Многодозовые контейнеры представляют собой отдельный флакон, содержащий многократные дозы для пациента, так что однократные дозы можно отбирать в клинические шприцы через различные промежутки времени в течение срока годности препарата в соответствии с клинической ситуацией. Предварительно заполненные шприцы содержат однократную дозу. Эти шприцы снабжены защитным экраном для обеспечения безопасности оператора.

РФП обычно содержит консервант, подавляющий рост потенциально опасных микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи или плесени.

Консерванты включают метил-, этил-, пропил- или бутилпарабены, бензиловый спирт, фенол, крезол. рН-Регулирующий агент используется для обеспечения рН раствора, требуемого для введения человеку. Подходящие рН-регулирующие агенты включают фармацевтически приемлемые буферы (трицин или фосфат) и основания (карбонат или бикарбонат натрия). Наполнитель – агент, облегчающий обращение с материалом в процессе производства и лиофилизации. Это – хлорид натрия, водорастворимые сахара или сахарные спирты.

В РФП часто добавляют радиопротектор, т.е. соединение, которое ингибирует реакции деградации, типа окислительно-восстановительных процессов, путём захвата высокорекреационноспособных свободных радикалов, образующихся в результате радиолитического распада воды. Это – аскорбиновая или п-аминобензойная кислота и их соли с биосовместимым катионом.

Пригодность РФП обуславливается его способностью непосредственно участвовать в биологических функциях организма или отдельного органа (например, избирательное поглощение ^{131}I щитовидной железой). Однако этот критерий не является первостепенным, т. к. можно включить радионуклиды в состав различных химических соединений, биологические свойства которых резко отличаются от используемого нуклида (например, распределение в организме $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в виде технефита, пентатехна, броммезиды и др. совершенно иное, чем самого технеция). РФП не должны содержать токсических примесей или радиоактивных веществ, которые в процессе распада образуют долгоживущие дочерние нуклиды.

Табл. 1. Изотопы для радионуклидной диагностики.

Элемент	Изотоп	T	Излучение
Фосфор	^{32}P	14,2 дн	β , 1,7 МэВ
Стронций	^{89}Sr	50,5 дн	β , 1,49 МэВ, γ , 0,909 МэВ (0,015%)
Технеций	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 час	γ , 0,14 МэВ (89%)
Йод	^{125}I	59,5 дн	ЭЗ , 0,027 МэВ (113,7%), 0, 0,31 МэВ (25,8%), γ 0, 0,36 МэВ(6,7%), β 0,61 МэВ
Йод	^{131}I	8,05 дн	β , 0,606 МэВ (89,7), γ , 0,365 МэВ
Йод	^{132}I	2,3 час	β , 1,23, γ , 0,67 МэВ
Ксенон	^{133}Xe	5,25 дн	β , 0,25 МэВ (99,3%), γ , 0, 0,81 МэВ (36,5%), X 0,03 МэВ (39%)
Самарий	^{153}Sm	46,28 ч	β , 0,203 МэВ (35,4%), 0,268 МэВ (21%), γ 0,07 МэВ (5,4%) и 0,1 МэВ (38)%
Индий	$^{113\text{m}}\text{In}$	99,3 мин	γ , 0,329 МэВ, X, 0,026 МэВ, ЭК, 0,37 МэВ
Золото	^{198}Au	2,7 дн	β , 0,8 МэВ, γ 0,412 МэВ
Таллий	^{201}Tl	7,43 ч	ЭЗ , γ 0,158, 0,208 ...1,5МэВ, X 0,072 кэВ

Пригодность РФП для решения конкретных клинико-диагностических задач определяется также кинетикой РФП в организме. РФП подразделяются на органотропные к патологическому очагу (физиологически тропные РФП), и соединения без выраженной селективности (инертные РФП). Первые являются оптимальным средством для проведения структурно – топографических исследований, каждое из которых проводится, начиная с момента установления более или менее стабильного распределения РФП в исследуемом органе или системе. Вторые (индикато-

ры) используются для исследования методами гамма-хронографии. По способности проникать сквозь тканевые и гистогематические барьеры РФП подразделяются на диффундирующие и недиффундирующие. Диффузионные свойства РФП существенны для его тропности, которая определяется степенью включения РФП в метаболические процессы и характером кровоснабжения ткани и органа.

Существуют реакторные, циклотронные и генераторные изотопы.

Реакторные нуклиды (^{131}J , ^{133}Xe) производят либо помещая мишень из стабильного вещества в нейтронный канал реактора, либо выделяя продукты распада из ОЯТ или урановых мишеней. Эти нуклиды обычно β -излучатели, обладают довольно высокой радиотоксичностью, поэтому реакторные радионуклиды непопулярны в ядерной диагностике.

Циклотронные радионуклиды (^{67}Ga , ^{123}J , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{199}Tl , ^{15}O , ^{18}F , ^{13}N) производят на циклотроне бомбардировкой мишени α -частицами, протонами или дейтронами. Эти изотопы распадаются в основном путём электронного захвата с испусканием γ -излучения, которое является оптимальным для проведения радиодиагностических исследований. Недостатком таких радионуклидов является высокая стоимость их производства.

Генераторные радионуклиды (^{99m}Tc , ^{113m}In , ^{81m}Kr) являются короткоживущими и образуются из изотопов с длительным периодом полураспада, помещённых в свинцовый контейнер (генератор). Преимуществом использования генераторов является возможность их транспортировки на большие расстояния с последующим выделением дочернего нуклида непосредственно в диагностической лаборатории.

Из всех применяемых в радионуклидной диагностике изотопов наиболее популярным является ^{99m}Tc , имеющий моноэнергетический спектр γ -излучения (140 кэВ), удобный для сцинтиграфии. Этот нуклид доступен для клинического использования, так как получается при распаде изотопа молибдена, легко образует комплексы с химическими соединениями, тропными к различным тканям организма и, благодаря короткому периоду полураспада, позволяет минимизировать облучение пациента.

Приготовление РФП включает в себя получение исходного радионуклида с необходимыми ядерными характеристиками и последующий перевод его в связанную химическую форму.

Обширное применение в медицинской диагностике нашли препараты на основе изотопов йода: ^{125}J (60 дн) и ^{131}J (8,1 дн). В ОФЭКТ для диагностики лёгких применяется [^{123}J (13,2 ч)]-МИБГ.

РФП, меченный ^{123}J , например, [^{123}J]-ИМФ связывается с амфетаминовыми рецепторами нейронов. Его поглощение в веществе головного мозга отражает распределение кровотока. К недостаткам относится довольно высокая лучевая нагрузка на пациента, низкая доступность и высокая стоимость. В сравнительных исследованиях мозгового кровотока с [^{123}J]-ИМФ и с [^{99m}Tc]-ГМПАО показана более высокая чувствительность последнего, поэтому использование [^{123}J]-ИМФ сейчас ограничено.

В медицине нашли применение различные РФП на основе технеция: $^{99m}\text{TcSO}_4$, цитрат- ^{99m}Tc и другие соли технеция, группа коллоидных препаратов ^{99m}Tc и др. Технеций используется для мечения биологически активных молекул, таких как пептиды, стероиды, и другие рецептор-распознающие вещества. Препараты ^{99m}Tc изготавливаются в различных

формах, специфических для определенных органов, групп органов или систем. Возможность использования препарата для диагностики заболеваний того или иного органа сильно зависит как от валентного состояния технеция, так и от свойств препарата, в который он помещается.

В радионуклидной диагностике используются РФП на основе комплексонов, например, производных аминокислот. Эти комплексоны образуют отрицательно заряженные комплексы с технецием, путями перемещения которых можно легко управлять модификацией периферийного лиганда. Так, высоко гидрофильный комплекс технеция с ДТПА выводится через почечную систему, тогда как большее количество липофильного комплекса с ХИДА выделяется через печёночный тракт и поэтому используется для сцинтиграфии печени.

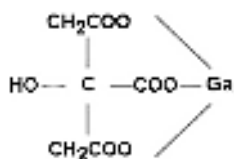
РФП на базе ^{99m}Tc по биологической специфичности можно разделить на три группы: 1) пертехнетаты натрия или калия; 2) комплексы Tc(VII) с различными лигандами; 3) комплексы Tc(IV) с различными лигандами. Пертехнетат натрия накапливается в железистых органах человека: щитовидной железе, гонадах, околоушной железе и почках. Пертехнетат-ион не имеет биологической специфичности, и поэтому препараты первой группы могут быть использованы для диагностики всех органов и систем. Они выводятся из организма в течение одного дня. В препаратах второй группы, которые имеют более высокую биологическую специфичность, чем пертехнетат, технеций входит в состав мицелл, находясь в состоянии Tc(VII) или Tc(IV) . Третья, наиболее многочисленная группа включает комплексные соединения, для получения которых необходимо восстановление пертехнетат-иона до более низких степеней окисления. Биологическая специфичность комплексных соединений технеция выражена наиболее сильно. Среди них встречается много соединений с органическими веществами различных классов – спиртами, сахарами, нуклеиновыми кислотами, нуклеопротеидами, полисахаридами. Известны препараты с фитином, пенициллинацетазоламидом, дигидротиреоидовой кислотой, а также хелатные комплексы технеция.

Замечание. При создании комплексов с радионуклидами используются комплексобразующие кислоты и их физиологически приемлемые соли – поставщики лигандов. В настоящей книге упоминаются следующие из них: бета-метилпентадекановая кислота, БМПДК, *BMPP*; бис/аминоэтилпиперазин/тетраметиленфосфоновая кислота, АЭТМФК; *BMPDA*; бромезида – 2,4,6-триметил-3-бромфенилкарбамоилиминодиуксусная кислота, *Bromesida*; гексаметилпропиленаминоксим, ГМПАО, *HMPAO*; гипшурат – о-йодгипшурат натрия, *hippuran*; гексаметапол – *tris*(диметиламино)фосфиноксид $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$; гидроксидиэтилендиаминтриметиленфосфоновая кислота, *HEEDTMP*; 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновая кислота, ОЭДФ, *HEDP*; дитиозилдитиокарбамат натрия, ДДК, *DDTC*, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2\text{Na}$; димеркаптосукциновая кислота, ДМСА (димеркаптоянтарная кислота, ДМЯК), *DMSA*; 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота, ДОТА, *DOTA*, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H})_4$; 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфорная кислота, ДОТМФК, *DOTMP*; диэтилентриаминпентауксусная кислота, ДТПА, *DTPA*, $\text{HOOCCH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2]_2$; диэтилентриаминпентаметиленфосфоновая кислота, ДТПМФК, *DTPMP*; золедроновая кислота – 1-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)этилиден/бис(фосфоновая кислота), $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$; иминодиацетат, ИДА, *IDA*; Изатин – индол-2,3-дион-5-пирролидинилсульфонил-изатин; инозин-5'-монофосфат, ИМФ, *IMP*; 1-карбоксиэтилендиаминтетраметиленфосфоновая кислота, *CEDTMP*; меркаптоацетилтриглицин, МАГ-3, *MAG3*; мети-

лендифосфонат, МДФ, *MDP*; м-йодбензилгуанидин, МИБГ, *MIBG*, $C_8H_{10}JN_3$; 4,2-метоксиизобутилизонитрил, МИБИ, *MIBI*; мизонидазол, *MISO*; нитрилотриметиленфосфоновая кислота, НТФ, *NTMP*, $N[CH_2P(O)(OH)_2]_3$; оксабифор — оксабис(этиленнитрило)тетраметиленфосфоновая кислота (оксабифор-кислота), *oxabifor*; 1,4,7,10-тетраазациклододекантетраметиленфосфоновая кислота, *DOTMP*; тетрофосмин — 1,2-бис[ди-(2-этоксиэтил)фосфино]этан, *tetrofosmin*; трис/2-аминоэтил/амингексаметиленфосфоновая кислота, *TTHMP*; фтордезоксиглюкоза, фторо-*D*-глюкоза, ФДГ, *FDG*, $C_6H_{11}FO_5$; *N*-(2,6-диэтилацетанилидо)иминоуксусная кислота, ХИДА, *EHIDA*; этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА, *EDTA*, $C_{10}H_{16}N_2O_8$; этилендиаминтетраметилфосфоновая кислота, ЭДТМФ, *EDTMP*, $C_6H_{20}N_2O_{12}P_4$; этиленцистеин димер, ЭЦД, *ECD*; *N,N'*-этилен-бис[2-(2-гидроксифенил)глицин, *EHPG*; этилендиамин(2-гидроксифенилуксусная) кислота, ЭДДНФУК, *EDDHA*; мета-йодбензилгуанидин, МИБГ, *MIBG*.

Упомянем некоторые изотопы и РФП, получившие наибольшее распространение в радионуклидной медицинской диагностике (некоторые из них применяются в ПЭТ и в радионуклидной терапии).

Галлий-67 (3.262 дн, ЭЗ (100%), источник γ -излучения, $E_\gamma = 0.091$ (3%), 0.093 (37%), 0.185 (20.7%), 0.209 (2.3%), 0.300 (16.6%), 0.393 (4.6%) МэВ). $[^{67}Ga]$ -галлия цитрат (лимоннокислый галлий) используется для локализации опухолей, для диагностики системных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, первичных и метастатических опухолей лёгких, сарком мягких тканей; $[^{67}Ga]$ -Br-*EHPG* (*EHPG*-этиленбис(гидроксифенил глицин), аналог $[^{99m}Tc]$ -иминодиацетата (Тс-



ИДА)) применяется для исследования функции гепатобилиарной системы; $[^{67}Ga]$ -активированный уголь (порошок) — для исследования толстокишечного транзита.

Рис. 18. Цитрат галлия.

Галлий-68 (67,71 мин, β^+ (89,14%), ЭЗ (10,86 %)) — калибровка ПЭТ-аппаратуры; в виде микросфер используется для локализации опухолей; $[^{68}Ga]$ -человеческий сывороточный альбумин — для исследования кровотока; $[^{68}Ga]$ -макроагрегаты — для исследования перфузии легких; $[^{68}Ga]$ -тетрабромфталейн — для исследования функции гепатобилиарной системы; $[^{68}Ga]$ -ЭДТА — для исследования функции почек; $[^{68}Ga]$ -ДОТАТОК — ПЭТ — визуализация метастаз абдоминального карциноида.

Золото-198 (2,7 дн. — источник β^- и γ -излучений). Препарат коллоидного золота быстро поглощается из кровяного русла печенью, селезёнкой и красным костным мозгом. Выведения ^{198}Au не происходит, он остается в клетках до полного распада (12÷15 дней). Учитывая относительно высокую степень лучевой нагрузки на больного, вместо ^{198}Au чаще используют ^{99m}Tc . Применяется для сканирования печени, селезёнки, лимфоузлов (в случае их опухолевого поражения); определения кровотока в печени.

Индий-111 (67,37 ч., $E_\gamma = 0.173$ (89%), 0.247 (94%) МэВ) в виде $[^{111}In]$ -рентетреотида используется для локализации гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей и скинтиграфии надпочечников; $[^{111}In]$ -октреотид — для диагностики нейроэндокринных опухолей; $[^{111}In]$ -моноклональные антитела — для иммуносцинтиграфии опухолей, локализации инфаркта, обнаружения тромбов; $[^{111}In]$ -полистирольные таблетки — для исследования толстокишечного транзита.

Индий-133^m (99,3 мин) – за счёт изомерного перехода (γ -излучение с энергией 329 кэВ, рентгеновское излучение 28 кэВ, электроны конверсии 392 кэВ) переходит в ^{113}In . ^{113m}In генерируется распадом его материнского изотопа ^{113}Sn ($T=115$ дн). При внутривенном введении комплексного соединения индия, оно прочно связывается с γ -глобулинами крови и циркулирует в организме. В клинической практике ^{113m}In используют в виде солей металлов. Применяется в основном для сцинтиграфии.

Йод-123 (13,2 ч, электроны Оже, $E_e=127$ кэВ (13%); $E_\gamma=159$ кэВ (83,3%) 529 кэВ (1,4%)) претерпевает электронный захват). ^{123}J -Йодид натрия применяется для исследования функции и визуализации щитовидной железы; ^{123}J -гиппурат натрия – для исследования функции и визуализация почек; ^{123}J -амины – для визуализации перфузии головного мозга; ^{123}J -жирные кислоты – для определения скорости окислительного метаболизма высших карбоновых кислот.

Йод-124 (4,18 дн, 74,4% электронный захват, 25,6% эмиссия позитронов). ^{124}J -Йоддезоксигуанидин – визуализация пролиферации клеток в опухолях мозга; ^{124}J -моноклональные антитела – визуализация иммунных реакций в опухолях; ^{124}J -йодид натрия – визуализация щитовидной железы.

Йод-125 (59 дн, электронный захват, $E_e=35,5$ кэВ) является источником чистого γ -излучения. Из-за большого периода полураспада применяется в радиоиммунологии для метки гормонов, определяемых в сыворотке крови больного *in vitro*. С его помощью определяют скорость фильтрации почек и зондируют тромбы в глубоководящих венах. Низкая энергия γ -излучения не позволяет использовать этот изотоп в сцинтиграфии. Применяется в брахитерапии для борьбы с раком простаты.

Йод-131 (8,02 дн, источник β -частиц, $E_{\beta\text{ср}}=190$ кэВ; $E_{\beta\text{макс}}=603,3$ кэВ (88,9%); $E_{\beta\text{макс}2}=333,8$ кэВ (7,37%), пробеги в воде от 0,6 до 3,0 мм) и γ -квантов ($E_{\gamma1}=364,5$ (81,7%) и $E_{\gamma2}=607$ кэВ (7,17%)) распадается на стабильный $^{131}_{54}\text{Xe}$. Продукт деления урана. Участвует в обменных процессах в организме. Критическим органом является щитовидная железа. Применяется в сцинтиграфии для терапевтических и диагностических процедур ядерной медицины, в частности, для определения функционального состояния и морфологических особенностей щитовидной железы и диагностики функции печени. Несмотря на то, что является сильным γ -излучателем, этот изотоп применяется и для β -терапии.

Йод-132 (2,3 ч, γ -излучатель, $E_\gamma=0,31$ МэВ) благодаря короткому периоду полураспада и отсутствию β -излучения уменьшает лучевую нагрузку на щитовидную железу почти в 200 раз по сравнению с ^{131}J , что позволяет применять его у детей.

Человеческой сывороточный альбумин, меченный изотопом ^{131}J или ^{99m}Tc выпускается в виде микро и макроагрегатов с величиной частиц 20÷80 мкм, которые задерживаются в капиллярах лёгких. Через 3 часа микроагрегаты под действием ферментов крови разрушаются и выводятся из организма. Применяется для определения показателей центральной и мозговой гемодинамики: минутного и ударного объёмов сердца, скорости кровотока в большом и малом круге кровообращения, объёма крови в лёгких, периферического кровотока, кровотока в головном мозге, скорости лимфотока.

[¹³¹J]-Бенгальский розовый – (калийная соль тетрайодотетрахлорфлуоресцеина, в которой стабильные атомы йода замещены радиоактивными). После введения препарат поглощается из крови клетками печени и вместе с жёлчью выводится в кишечник. Критические органы – печень и желчный пузырь. Применяется для изучения функционального состояния печени при гепатитах, циррозах, желтухах и опухолях.

[¹³¹J]-BSCN используется в качестве меченого препарата для определения содержания бора в опухоли *in vivo* и для диагностики опухолей.

[¹³¹J]-Гиппуран после внутривенного введения быстро и избирательно выводится почками. Критические органы: почки и мочевой пузырь. Применение: оценка секреторно-выделительной функции почек, проходимости мочевыводящих путей, выявление количества остаточной мочи. Используется для динамической реносцинтиграфии.

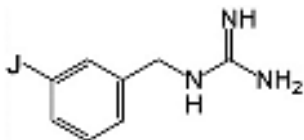


Рис. 19. Структура МИБГ

(1-(3-йодбензил)гуанидин).

[¹²³J]-МИБГ – (м-йодбензилгуанидин, меченный йодом-123), имеет сходную структуру с норэпинефрином и его распределение в организме подобно распределению норэпинефрина. Накапливаясь в окончаниях нейронов и конкурируя с норэпинефрином, но не имея медиаторных свойств норэпинефрина, препарат не оказывает фармакологического действия на активность симпатической нервной системы и не вызывает гемодинамического эффекта. [¹²³J]-МИБГ используется в качестве диагностического средства для осуществления визуализации состояния симпатической нервной системы с целью оценки целостности и функционального состояния адренергических нервных окончаний в различных органах и тканях. Применяется для оценки функционального состояния симпатической нервной системы, сердца, для диагностики катехоламиновых опухолей, первичных нейроblastом, медуллярного рака щитовидной железы, а также их метастазов и костномозговой инфильтрации при нейроblastомах; при инфаркте миокарда и аритмиях.

о-йод-[¹²⁵J]-гиппуран натрия при внутривенном введении быстро поглощается из крови эпителием проксимальных отделов извитых канальцев почек и выводится с мочой. Применяется для оценки функционального состояния почек при различных заболеваниях (секреторная активность канальцев, экскреция, эффективный кровоток).

Калий-38 (7,64 мин, изомерный переход) ³⁸KCl применяется при динамических измерениях перфузии миокарда.

Криптон-81m (13 с, $E_\gamma=190$ кэВ) получается на генераторе ⁸¹Rb(4.58час)/^{81m}Kr(13 с) (материнский нуклид иммобилизован на мембране, а дочерний нуклид уносится газом-носителем). Используется для получения функциональных изображений вентилиции лёгких (при астме), при исследовании вентилиции лёгких, перфузии головного мозга, сердца, почек и селезенки, при определении лёгочной функции у детей.

Ксенон-133 (5.243 дн, β-распад, $E_{\beta\max}=0.346$ МэВ, является источником γ-квантов). Воздушно-ксеноновая смесь применяется для определения нарушений проходимости спинного мозга при опухоли, менингите, сколиозе, а также для оценки объема остаточного воздуха в легких; регионарной вентилиции легких.

Рубидий-82 (1,27 мин, изомерный переход), [^{82}Rb]-хлорид рубидия используется для визуализации региональной перфузии миокарда. Производится на генераторе ^{82}Sr (25.6 дн)/ ^{82}Rb (1.3 мин).

Самарий-153 (47,1 час, β -излучатель). [^{153}Sm]-Оксабифор применяется в лучевой терапии метастатических поражений скелета.

Селен – 73 (7,15 час). [^{73}Se]-Селенометионин используется для визуализации поджелудочной железы.

Стронций-89 (50,5 дн, $E_{\beta\text{макс}} = 1,46$ (100) МэВ, $E_{\gamma} = 0,909$ (0,015) МэВ). Препарат «хлорид стронция-89», «МЕТАСТРОН» – паллиативное средство при костных метастазах. ^{89}Sr – эффективный терапевтический радиоизотоп, используемый в онкологии для обезболивания, что позволяет отказаться от наркотических веществ.

Таллий-199 (7,42 ч, $E_{\gamma} = 70 \div 80$ кэВ) [^{199}Tl]-хлорид предназначен для диагностики инфаркта миокарда, визуализации перфузии миокарда и исследования кровоснабжения головного мозга. Диэтилдитиокабамат таллия, [^{199}Tl]-ДДК, применяется в кардиологии. Этот РФП стойко фиксируется в структурах центральной нервной системы, пропорционально кровотоку. Используется при сцинтиграфии головного мозга с целью диагностики цереброваскулярной недостаточности.

Технеций-99m (6,04 ч) – источник γ -квантов с энергией 140 КэВ, которые легко регистрируются гамма-камерой, и низкоэнергетических электронов, что обеспечивает низкую радиационную нагрузку на пациента. Химия технеция весьма разнообразна, поэтому можно легко формировать РФП, концентрирующиеся в зонах интереса. Легко синтезируется на генераторе $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Из-за малого периода полураспада ^{99m}Tc и малого периода полувыведения (в случае исследования почек $T_{\text{биол}} = 15$ мин) дозы облучения пациента невелики и в большинстве исследований не превышают облучение при флюорографии.

Бромезид – комплекс [^{99m}Tc]-бромезида для динамической сцинтиграфии печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

[^{99m}Tc]-ДТПА (ТСК) – нефротропный препарат. При внутривенном введении быстро фильтруется клубочками почек и полностью выводится из организма за 24 часа. Максимальная концентрация препарата в почках достигается через 6 минут. Критические органы: почки и мочевого пузыря. Применяется для динамической сцинтиграфии почек, в изучении фильтрации и морфологии почек, мочекаменной болезни, туберкулезе почек, пиелонефрите, сахарном диабете.

[^{99m}Tc]-золедроновая кислота ([^{99m}Tc]-ZDA, Резоскан) используется в сцинтиграфии для выявления очагов патологических изменений в скелете различного происхождения и распространенности: первичные и метастатические злокачественные опухоли, остеомиелит, костно-суставной туберкулез, артриты различного происхождения и т.д.

Замечание. К РФП на основе фосфатных комплексов ^{99m}Tc относятся: [^{99m}Tc]-*PyP* (пирофосфат), [^{99m}Tc]-*MDP*, [^{99m}Tc]-*HEDP* (этидронат), [^{99m}Tc]-*EDTMP* (оксабифор), [^{99m}Tc]-ZDA (золедроновая кислота).

Карбомек – комплекс [$^{99m}\text{Tc(V)}$]-ДМСА – димеркаптосукцинат-ацетат технеция используется для диагностики медуллярного рака щитовидной железы, лимфом и др. опухолей.

[^{99m}Tc]-Коллоид – скintiграфия костей и лимфатических узлов

[^{99m}Tc]-МАО (макроагрегаты человеческого сывороточного альбумина) после внутривенного введения задерживаются в капиллярах легких, вызывая их временную эмболию. При внутриартериальном введении МАО фиксируются в капиллярах того органа, который снабжается кровью из данной артерии. Критическим органом являются лёгкие или исследуемый орган. Применяется для выявления нарушений микроциркуляции крови в артерии, закрытой травме груди.

Макротех – [^{99m}Tc]-макроагрегаты альбумина для визуализации лёгких.

Пентатех – комплекс ^{99m}Tc-ДТПА для динамической скintiграфии почек с определением скорости клубочковой фильтрации, радионуклидной ангиографии и визуализации новообразований головного мозга.

^{99m}Tc-пертехнетат, NaTcO₄, [^{99m}Tc]-пертехнетат ведёт себя в организме подобно йоду. Широко используются стандартные наборы реагентов, связывающиеся с ^{99m}Tc и поставляющие его после внутривенного введения в определенный орган.

^{99m}Tc-пирофосфат (ТСК-8, Пирфотех) – комплекс технеция с пирофосфатом натрия, Na₄P₂O₇, накапливается в костях, некротических тканях. Максимальная концентрация в костях достигается через 4 часа. Выводится почками. Критические органы: скелет и почки. Применяется в диагностике метастазов в кости, инфаркте миокарда; для скintiграфии скелета, острого инфаркта миокарда, злокачественных опухолей яичников, а также для мечения эритроцитов *in vivo*.

Теоксим – комплекс [^{99m}Tc]-ГМПАО, C₁₃H₂₅N₄O₃Tc, применяется для исследования перфузии головного мозга, для мечения лейкоцитов с целью скintiграфии воспалительных процессов.

Технемаг – комплекс [^{99m}Tc]-МАГЗ для динамической скintiграфии почек (секретируется в почечных канальцах).

Технемек – комплекс [^{99m}Tc]-ДМСА используется для скintiграфии почек (фиксируется в корковом слое).

Технетрил – комплекс ^{99m}Tc-МИБИ (сестамиби, торговое название *Cardiolite*, Формула C₃₆H₆₆N₆O₆Tc) применяется для исследования перфузии миокарда при его различных патологических состояниях (коронарный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, постинфарктный и постмиокардитический кардиосклероз и т.д.) и визуализации опухолей парашитовидной и молочной желёз.

Технефит – ^{99m}Tc-фитоколлоидный раствор для скintiграфии печени, селезёнки и костного мозга.

Технефор – ^{99m}Tc-комплекс с оксабифором применим для скintiграфии скелета (функциональный аналог метилендифосфоната).

[^{99m}Tc]-фитон избирательно накапливается в клетках печени и селезенки. При внутривенном введении быстро удаляется из крови с достижением максимального накопления в печени к 10÷15-й минуте. Критические органы: печень, селезёнка и красный костный мозг. Применяется в диагностике очаговых поражений и цирроза печени.

[^{99m}Tc]-ХИДА отличается быстрым прохождением через организм и высокой концентрацией в желчевыводящих протоках и жёлчном пузыре, что обуславливает хорошую визуализацию этих органов при минимальной

лучевой нагрузке. Критические органы: печень, жёлчный пузырь и кишечник. Применяется для динамической сцинтиграфии жёлчнокаменной болезни, холецистита, холангита, желчевыводящих путей.

^{99m}Tc - цитон (*citon*, экстракт цветков и стеблей некоторых растений) – нефротропный препарат, фиксирующийся в проксимальных и дистальных отделах канальцев почек. Максимальная концентрация препарата в почках наступает через 3 часа. Критические органы – почки и мочевой пузырь. Применяется для статической диагностики опухолей и пороков развития почек.

Фосфор-32 (14,2 дн, источник β -частиц с максимальной энергией 1,7 МэВ и максимальным пробегом в тканях 8 мм). В виде фосфатов используется для диагностики злокачественных новообразований глаз, кожи, слизистых оболочек, молочной железы, головного мозга (во время операции). ^{32}P -фосфат хрома применяется для радиотерапии рака.

В радионуклидной диагностике, так и томографии наиболее широко используется изотоп ^{99m}Tc и РФП на его основе.

Изотоп ^{99m}Tc (6,04 ч) обладает удобным периодом полураспада, что позволяет проводить повторное обследование одного и того же объекта через короткие промежутки времени, не допуская его переоблучения; малой энергией γ -излучения (140 кэВ), которая тем не менее обеспечивает достаточно высокую проникающую способность и, следовательно, проведение анализа на необходимой глубине; хорошо выраженной спектральной линией, которую даёт накопившийся в аномальных участках органов радиоактивный изотоп и которую хорошо коллимирует диагностическая аппаратура, что обеспечивает высокое разрешение изображения. ^{99m}Tc доступен, т.к. получается непосредственно в госпиталях из генератора.

[^{99m}Tc]-Пертехнетат ведёт себя в организме подобно йоду. Отличие заключается в том, что он не включается в синтез гормонов, поэтому его можно использовать для определения функции щитовидной железы на фоне применения лечебных препаратов, блокирующих синтез гормонов. [^{99m}Tc]-ХИДА визуализирует жёлчевыводящие протоки и жёлчный пузырь. Применяется для динамической сцинтиграфии в диагностике желчнокаменной болезни, холецистита, жёлчевыводящих путей. [^{99m}Tc]-фитон предназначен для диагностики очаговых поражений и цирроза печени.

Комплексные соединения, меченные ^{99m}Tc , используют для сцинтиграфии. К меченой молекуле присоединяют (химическими или биохимическими методами) молекулу-вектор, которая доставляет излучатель в требуемый орган человека.

Метод сцинтиграфии фактически начался с использования $^{99m}\text{TcO}_4^-$ для декорирования щитовидной железы. Этот РФП оказался первым агентом, биораспределение которого основано на физических свойствах комплекса (заряд, размер, липофильность и др.). Позднее комплексы ^{99m}Tc были успешно применены для декорирования таких органов как печень, почки, кости, сердце и мозг.

Диагностика почек и печени – наиболее разработанная область применения ^{99m}Tc -РФП на основе комплексонов – производных аминокислот. Эти препараты представляют собой отрицательно заряженные комплексы с технецием. Пути их перемещения можно управлять модификацией периферийного лиганда. Так, высоко гидрофильный

комплекс Тс с *ДТРА* выделяется через почечную систему, тогда как большее количество липофильной ХИДА выделяется через печёночный тракт и поэтому используется для сцинтиграфии печени.

Активно применяемый для сцинтиграфии почки комплекс технеция [^{99m}Tc]-МАГз представляет собой анионный комплекс о-Тс(V). Для диагностики костей используются комплексы на основе метилendifосфоната, МДП. В кардиологии нашли применение изоцианидные комплексы Тс(I). Известно большое количество таких комплексов с различными заместителями в изоцианидных лигандах.

[^{99m}Tc]-Комплексы используются для оценки мозгового кровотока. Комплексы для таких применений должны обладать способностью проникнуть через неповрежденный гематоэнцефалический барьер по механизму пассивной диффузии, что достигается использованием маленьких, нейтральных липофильных молекул. Желательно, чтобы они захватывались ловушками в мозгу и удерживались там. Такие комплексы принадлежат к классу пятикоординционных оксо-комплексов Тс(V) с центральным $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$ ядром.

Комплексы технеция с ди- и полифосфонатами избирательно накапливаются в скелете, особенно в зонах патологического костеобразования. Сцинтиграфия скелета позволяет на ранней стадии выявлять как единичные, так и множественные очаги повышенного накопления РФП в злокачественных новообразованиях костного скелета и метастазах в кости. Известны фосфатные комплексы ^{99m}Tc , в частности, полифосфат, трифосфат и пирофосфат, а также дифосфонаты ^{99m}Tc , обладающие аналогичными свойствами. Широко используется ^{99m}Tc -метилendifосфонат, [^{99m}Tc]-*MDP*, и ^{99m}Tc -гидроксиэтилидендифосфонат ([^{99m}Tc]-*HEDP*, ОЭДФ).

Наряду с ^{99m}Tc в радионуклидной терапии используют изотопы рения и самария, в частности, [^{153}Sm]-*EDTMP*, [^{153}Sm]-оксабифор, [^{186}Re]-*HEDP*, [^{188}Re]-*HEDP*, [^{188}Re]-*MDP*. Золедроновая кислота (1-гидрокси-2(1Н-имидазол-1-ил)-этилиден-/бис(фосфо)новая кислота) является бисфосфонатом и обладает свойством ингибировать костную резорбцию обеспечивает терапевтическое действие при костных метастазах. Комплексы ^{186}Re , ^{188}Re , ^{99m}Tc , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{90}Y с золедроновой кислотой считаются перспективными как для сцинтиграфии, так и для радионуклидной терапии.

[^{99m}Tc]-Технеций в молекулярной форме вводится человеку внутривенно. Важная причина выбора технеция для медицинской диагностики связана с тем, что технеций – неспецифичный агент: пертехнетат-ион не обладает ярко выраженной селективностью по отношению к определенным клеткам, что позволяет применять его для диагностики поражения большого числа органов человека, целенаправленно подбирая структуру молекулы переносящей ^{99m}Tc . В некоторых препаратах используют митохондрии, макрофаги или различные иммунологические маркеры. Выбор молекулы-переносчика (вектора) зависит от цели диагностики. В онкологии ^{99m}Tc соединяют с антителом, доставляющим изотоп целенаправленно в злокачественную опухоль.

Одни и те же РФП применяются в разных методах диагностики и терапии. Так, препараты технеция ^{99m}Tc в основном предназначены для сцинтиграфии, но многие из них используются и в однофотонной эмиссионной томографии (например, фосфонаты/бисфосфонаты для диагностики

костной ткани, тетрофосмин и сестамиби – для перфузии миокарда, ГМПАО и ЭЦД – для диагностке опухолей головного мозга и т.п.). Препараты с ^{188}Re применяются как в диагностике, методами сцинтиграфии и в ОФЭКТ, так и в терапии.

Радионуклидная ангиокардиография, радиокардиография, определение объёма циркулирующей крови осуществляются с использованием ^{99m}Tc]-альбумина, ^{125}J]-альбумина, ^{113m}In]-цитрата индия, ^{99m}Tc]-ДТПА, ^{201}Tl]-хлорида таллия и др. Для исследования функционального состояния почек применяют ДМЯК- ^{99m}Tc , ^{125}J (^{131}J)]-йодгипсурат натрия, ^{99m}Tc]-глюконат кальция- и др. С целью распознавания злокачественных новообразований применяют раствор цитрата галлия- ^{67}Ga , раствор фосфата натрия- ^{32}P , изотонический раствор стронция- ^{85}Sr . Функциональное состояние щитовидной железы определяют с помощью раствора йодида натрия ^{123}J . Перспективно применение РФП для диагностики онкологических, воспалительных процессов и тромбозов. Сцинтиграфия с использованием меченых изотопами фосфатных соединений – чувствительный тест на костные метастазы. Введение лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc , улучшает диагностику как воспалительных, так и неопластических процессов. Изучение васкуляризации миокарда проводят при помощи методов перфузионной сцинтиграфии, синхронизированной с ЭКГ перфузионной томографии миокарда с ^{131}J]-жирными кислотами.

Табл. 2. Механизмы локализации РФП.

Механизмы	Радиофармпрепарат
Активный внутриклеточный транспорт	Пертехнетат в щитовидной железе, желудке. Гипсурат в клетках почечных канальцев. Меченые красители, их аналоги в печени.
Фагоцитоз	Коллоиды в печени, селезенке, костном мозге.
Капиллярная блокада	Макроагрегаты или микросферы альбумина в легких
Простая диффузия	Гломерулярная фильтрация хелатов; РФП, проходящие через гематоэнцефалический барьер.
Физико-химическая адсорбция	Фосфатные комплексы, локализирующиеся в минеральной фазе кости.
Камерная локализация	Меченые эритроциты.
Клеточная секвестрация	Меченые поврежденные эритроциты.

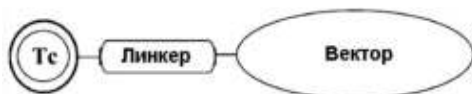


Рис. 20. Конъюгат комплекса ^{99m}Tc с линкером и вектором (молекулой, доставляющей источник излучения в зону интереса).

Контроль качества и количественные характеристики РФП устанавливаются соответствующими национальными комиссиями. При производстве РФП применяют различные методы контроля: физические (определение радионуклидной чистоты, объёмной и удельной активности), химические (установление радиохимической и химической чистоты) и биологические (определение стерильности и апиrogenности).

Радионуклидная чистота — доля общей активности препарата, обусловленная необходимым радионуклидом. Объёмная активность (содержание радионуклида в 1 мл препарата) устанавливается с учётом метода применения и срока хранения РФП. Удельная активность (содержание радионуклида в единице массы основного вещества) определяется возможным влиянием количества последнего на биологическое поведение препарата и его фармакологическими (токсическими) свойствами. Эти параметры контролируют с помощью радиометрии и спектрометрии.

Радиохимическая чистота — доля радионуклида, находящегося в РФП в необходимой химической форме, например, если радиохимическая чистота [^{131}J]-гиппурана составляет 98%, это означает, что 98% ^{131}J в препарате связано с гиппураном. Химическая чистота препарата определяется наличием в нём посторонних, немеченых химических веществ, например органических продуктов разложения основного вещества, примесей тяжёлых металлов и т.д. Контроль радиохимической и химической чистоты проводят с помощью хроматографии, спектрофотометрии, эмиссионного спектрального анализа и других методов.

РФП, представляющий собой радионуклид или его соединение (например, органический комплекс технеция), может непосредственно использоваться для целей диагностики (снятие сцинтиграмм или ОФЭКТ), но в последнее время часто комплекс радионуклида через промежуточную молекулу (линкер) прикрепляют в молекуле-транспортеру (вектору), целенаправленно доставляющую источник излучения в зону интереса.

Основная задача вектора — обеспечить поступление биологически активных соединений (лекарств, токсинов, белков, олигонуклеотидов, генов и т.д.) в целевые клетки организма, в том числе в требуемый внутриклеточный компартмент (ядро, цитоплазма, органеллы), в очаг патологического поражения, одновременно предотвращая инактивацию и проявление биологической активности этих веществ до накопления в заданной области. В общем виде в состав вектора входит наноконтейнер, в который упаковывают терапевтические субстанции, и система адресной доставки, расположенная на внешней поверхности наноконтейнера. В качестве наноматериалов для создания векторов используют наночастицы из биосовместимых линейных полимеров (полиэтиленоксид, полимолочная кислота и др.) и ветвящихся полимеров, а также вирусные частицы, лишённые способности к размножению. Перспективными считаются фуллерены, нанотрубки и другие небιологические нанообъекты, модифицированные для придания им биосовместимости.

Вектор – переносчик. В фармакологии – устройство или молекула для направленной доставки лекарственных веществ.

Депреотид – реагент для приготовления диагностического раствора $^{99\text{m}}\text{Tc}$; с высоким сродством связывается с рецепторами соматостатина подтипов 2, 3 и 5, с высокой плотностью расположенных на мембранах клеток злокачественных опухолей. Наибольшее накопление активного вещества наблюдается в органах брюшной полости.

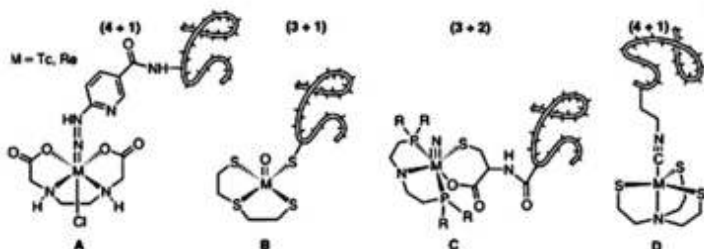


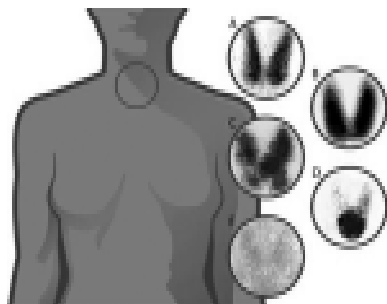
Рис. 21. Меченные технецием и рением РФП с биомолекулами-векторами.

Для адресации наноконтейнеров их модифицируют молекулами, узнающими поверхностные рецепторы клеток-мишеней, например, антителами к этим рецепторам. Предложены векторные системы доставки лекарств без наноконтейнеров, в которых адресная молекула непосредственно прикрепляется к лекарственному веществу. Так, с помощью генно-инженерных технологий создана гибридная молекула, состоящая из антитела к рецептору ферритина на поверхности клеток и биотин-связывающего белка авидина. Доставляемые вещества модифицируют биотином, и они прочно связываются с авидином. Затем такие комплексы доставляются к клеткам центральной нервной системы путем активного транспорта через эндотелий капилляров мозга.

Примером является $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Demotate}$ — аналог октреотата для детекции соматостатин (пептидный гормон) рецептор-положительных опухолей).

13.7 Клинические применения РФП для диагностики

РФП позволяют получать изображения мест с аномальным метаболизмом, визуализируя опухоли, очаги воспаления или места тромбоза. Сцинтиграфия с использованием меченных изотопами фосфатных соединений — самый чувствительный тест на костные метастазы. Введение лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc , диагностирует воспалительные процессы. Изучение



васкуляризации миокарда ведут при помощи методов перфузионной сцинтиграфии, синхронизированной с ЭКГ. Одновременно оценивают тканевый метаболизм и сократительную функцию сердца.

Рис. 22. Сцинтиграмма щитовидной железы: А — щитовидная железа в нормальном состоянии. Е — аутоиммунный тиреоидит.

Методами изотопной диагностики проводится исследование перфузии миокарда, визуализация щитовидной и

слюнных желез, изучение опорожнения желудка и кишечного транзита, определение места и интенсивности кишечного кровотечения, визуализация печени и селезенки, почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации, диагностика мочеточника, диагностика гипертонии, визуализация мошонки и яичек, визуализация скелета и костных метастазов, костного мозга, сцинтиграфия молочной железы и др. Диагностика решает такие

задачи, как определение показаний к проведению хирургической операции резекции печени у больных первичным раком; корректировка курсов лучевой терапии больных с метастазами опухолей; оптимизация плана лечения на клеточном уровне в послеоперационном периоде; локализация границ оперативного вмешательства при саркомах нижних конечностей; установление возможности отказа от операции ампутации нижних конечностей при саркоме после химиотерапии; определение пригодности кожного лоскута для пересадки при пластической операции восстановления молочной железы у женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы; выработка тактики послеоперационного лечения больных.

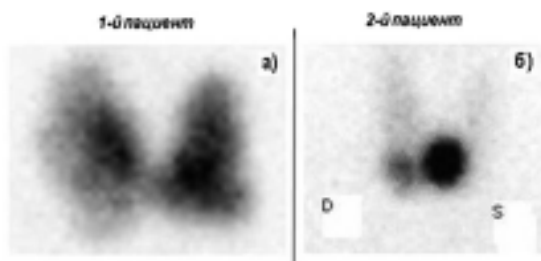


Рис. 23. Сцинтиграфия щитовидной железы: а – признаки многоузлового зоба; б – признаки тиреотоксической аденомы щитовидной железы.

Коротко остановимся на некоторых примерах.

Сцинтиграфия щитовидной железы позволяет получить информацию об

её расположении, форме, размерах. Это единственный метод, оценивающий функциональную активность отдельных её частей или узлов образований, что позволяет принять решение о необходимости и объёме оперативного вмешательства. Показаниями для сцинтиграфии являются наличие узлов в щитовидной железе, подозрение на неправильное расположение органа, загрудинный зоб, послеоперационные рецидивы.

Заболевания костной системы. Для проведения сцинтиграфии костной системы опорно-двигательного аппарата человека, пациенту вводится пирофосфат технеция, который поглощается клетками костной ткани, главным образом в той области скелета, где они разрушены патологическим опухолевым процессом – метастазом. При артритах сцинтиграфия применяется для выяснения причины прогрессирующих болей в костях у женщин, страдающих раком молочной железы. Для исследования костей используются РФП на основе ^{85}Sr и ^{99m}Tc , которые накапливаются в повышенных количествах в зонах усиленного остеогенеза. Сцинтиграфия выявляет ранние нарушения в местном минеральном обмене, когда структурные изменения остаются ещё на микроскопическом уровне, и не определяются рентгенологически. Сцинтиграфия позволяет уточнить расположение опухоли в костях и выявить метастатические поражения скелета.

Заболевания головного мозга. Перфузионная сцинтиграфия головного мозга позволяет выявить нарушение кровоснабжения структур головного мозга и даёт возможность оценить кровоток различных отделов головного мозга при острых и хронических нарушениях мозгового кровотока, нервно-психических расстройствах, травмах головного мозга. Радионуклидная энцефалография – метод исследования головного мозга с помощью введения в ликворные пространства РФП. При отсутствии патологических изменений на сцинтиграмме определяется изображение мягких тканей и костей лицевого и мозгового черепа, слизистых оболочек ротовой

и носовой полостей и слюнных желез, накапливающих РФП в значительном количестве.



Рис. 24. Остеосцинтиграфия: больная прооперирована по поводу рака молочной железы. Через 5 лет после мастэктомии выявлены метастазы костной ткани. Пациентке назначена многокурсовая химиотерапия. При скинтиграфии после первого курса химиотерапии отмечается выраженная положительная динамика в плане распространения поражения.



Рис. 25. Сцинтиграфия легких: у первого пациента наблюдается равномерное распределение РФП, что соответствует нормальной перфузии обоих легких; у второго пациента отмечаются множественные дефекты накопления РФП в левом легком, что свидетельствует о тромбоэмболии ветвей левой легочной артерии; у третьего пациента отмечается выраженный обширный дефект перфузии правого легкого.

В норме головной мозг на сцинтиграмме выглядит как область с наименьшим уровнем накопления РФП. При наличии внутричерепного объёмного образования на сцинтиграмме выявляется очаг повышенного накопления РФП, по очертаниям которого можно судить о локализации, размерах и распространенности процесса. $[^{111}\text{In}]$ -Октреотид (октреотид - укороченный аналог соматостатина) не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Такая особенность позволяет использовать сцинтиграфию для отличия опухоли, растущей из клеток паутинной оболочки, т.е. из ткани, окружающей мозг, и от доброкачественной опухоли, исходящей из оболочки нервных стволов): в первом случае ГЭБ барьер разрушается и появляется возможность визуализации опухоли, во втором случае визуализировать не удастся. Для этих же целей применяется $[^{111}\text{In}]$ -ДТПА – октреотид и $[^{111}\text{In}]$ -DOTA –октреотид.

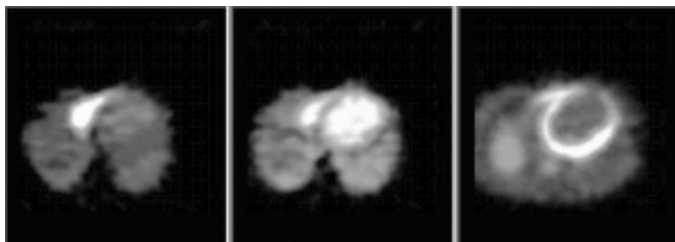


Рис. 26. Динамика пространственного изменения концентрации радиофарм-препарата в сосудах головного мозга.

Болезни сердца. Миокардиография (МСГ) – методика визуализации миокарда (левый желудочек сердца) скинтиграфическим методом, основанном на том, что накопление РФП в миокарде пропорционально объёму коронарного кровотока. Все РФП для МСГ подразделяют на перфузионные, метаболические и аналоги норадреналина. К перфузионным РФП относятся $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосфин, ^{13}N -аммоний и ^{14}C -ацетат. К метаболическим РФП – ^{18}F -ФДГ и ^{123}J -БМПДК. Аналог норадреналина – ^{123}J -МИБГ. Таллий концентрируется в жизнеспособных тканях миокарда в первые минуты после введения. Через клеточную мембрану РФП проникает по законам диффузии, а потом накапливаются на мембранах митохондрий. МСГ позволяет обнаружить наличие участков ишемии, рубцовых изменений и измерить количество жизнеспособного миокарда левого желудочка сердца у больных кардиологического профиля.

Сцинтиграфия печени позволила контролировать поглотельную и выделительную функцию печени, изучать печеночный кровоток. С этой целью применяются два типа РФП, меченных различными изотопами: 1) коллоидный раствор, меченный ^{198}Au , или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -серный коллоид ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) активно захватываемые купферовскими клетками; 2) красители и химические соединения, активно транспортируемые через гепатоциты. Для оценки поглотительно-выделительной функции печени используется бенгальский розовый, меченная ^{131}J . Определение клиренса путём оценки полупериода выведения РФП из печени и времени появления красителя в кишечнике позволяет решить, какая функция печени нарушена: поглощения, накопления или выделения. Для сцинтиграфии печени используется ^{123}J -метилтирозин, который активно захватывается посредством трансмембранной системы переноса триптофана и тирозина.

Изучение кровообращения печени в динамическом режиме осуществляется путем введения коллоидного раствора ^{198}Au . Для диагностики злокачественных опухолей печени используют ^{35}S -метионин, накопление которого специфично для первичного и метастатического рака печени, а также коллоид ^{67}Ga -цитрат. Однако эти препараты также избирательно накапливаются в воспалительных очагах и в толстой кишке, поэтому для дифференциальной диагностики с абсцессами печени используют собственные лейкоциты, меченные ^{131}J .

Сцинтиграфия почек. Радиоизотопные исследования почек проводятся методами динамической, статической и скоростной сцинтиграфии. *Реносцинтиграфия* – динамическое исследование функционально-анатомо-топографического состояния почек после введения гиппурана, меченного ^{131}J или ^{125}J . *Нефросцинтиграфия* – статическое исследование

анатомо-топографического и функционального состояния почек после введения неогидрина, меченного ^{197}Hg или феропертехнетата. Раньше для контрастирования почек использовали неогидрин, меченный ^{203}Hg (46,59 дн, β^- -излучатель). В дальнейшем, учитывая высокую степень лучевой нагрузки на почки, ^{203}Hg был заменен в молекуле неогидрина на ^{197}Hg (64,14 ч) с более низкой радиотоксичностью. С введением сцинтилляционных камер стали использовать РФП с нуклидом $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Все три препарата равномерно распределяются в паренхиме почки и характеризуются медленным трансфером, позволяющим считать, что в процессе сцинтиграфии величина активности остаётся постоянной. *Циркулосцинтиграфия почек* – скоростное динамическое исследование состояния кровообращения почек после введения пертехнетата.

Желудочно-кишечный тракт. При диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта (и поджелудочной железы) методами сцинтиграфии используются РФП: ^{123}J]-МИБГ и ^{123}J]-метилтирозин. МИБГ (структурный аналог норадреналина) активно транспортируется в клетки опухоли переносчиками моноаминов, поэтому 70% НЭО накапливают МИБГ. Внутривенно вводится РФП в расчёте 4 МБк/кг, сканирование проводится через 24 часа после инъекции.

14. РАДИОИММУННЫЙ АНАЛИЗ

Важным направлением изотопной диагностики является использование радионуклидов для медицинских целей, но вне тела человека. К таким методам относится радиоиммунный анализ.

Этот вид анализа не требует построения изображений. Он основан на иммунных реакциях с использованием меченых соединений и отличается высокой чувствительностью и специфичностью.

В лабораторных (*in vitro*) исследованиях радиоактивное вещество добавляют к образцам тканей, взятым из организма пациента. Активность образцов измеряются при помощи счётчиков радиоактивных излучений, специально предназначенных для исследования биологических проб: γ - и β -радиометры с автоматической сменой проб для определения *in vitro* гормонов и других биологических веществ в средах организма и колодезные счётчики, наиболее часто применяемые для измерения объёма циркулирующей крови.

Радиоиммунный анализ (РИА) – метод количественного определения биологически активных веществ в биологических жидкостях, основанный на конкурентном связывании искомых стабильных и аналогичных им меченных радионуклидом веществ со специфическими связывающими системами (обычно – со специфическими антителами).

Наличие или отсутствие некоторого радиоактивного материала легко детектировать, даже если он существует в очень небольшой концентрации. Радиоизотопами можно метить молекулы образцов *in vitro* (вне тела). Существуют сотни тестов для определения состава крови, сыворотки, мочи, гормонов, антигенов и многих лекарств посредством конкурентной ассоциации радиоактивно меченых и соответствующих им немеченых соединений со специфическими к ним системами.

РИА был впервые разработан (1960) для определения уровня эндогенного инсулина в плазме крови человека. Метод основан на конкуренции определяемого вещества со своим меченым аналогом за ограниченное число мест связывания у высокоспецифичных антител. В тест-системе радиоактивный лиганд связывается с антителами, специфическими к немеченому лиганду, в результате чего образуется комплекс «меченый лиганд - антитело». Определяемый гормон (лиганд) плазмы крови конкурирует с меченым аналогом за связывающие места антитела и тем самым снижает взаимодействие последнего с меткой. Поэтому соотношение концентраций свободного и связанного с антителом лигандом уменьшается. Связанную и свободную формы меченого соединения разделяют одним из известных способов (адсорбция, фракционное осаждение, метод двойных антител и т.д.) Заключительными этапами РИА являются радиометрия одной из фракций, построение калибровочной кривой, отражающей динамику изменений радиоактивности связанного (или свободного) лиганда в зависимости от количества внесенного в пробирку немеченого аналога (стандарта). Концентрация целевого вещества (например, гормона) в анализируемом образце устанавливается сравнением скорости счета анализируемого образца со скоростью счета стандартного образца с последующим перенесением полученного значения на калибровочную кривую.



Рис. 1. Канальный гамма-радиометр для радиоиммунного анализа *in vitro*.

К РИА относятся: проведение анализа без предварительного разведения анализируемых проб; высокая чувствительность – способность выявлять минимальные количества вещества; специфичность – измерение количества только одного строго определенного вещества; точность – определение истинного количества вещества; воспроизводимость результатов;

возможность повторения результатов в одной пробе при анализе наборами из разных партий; простота выполнения анализа и значительная пропускная способность, дающая возможность проводить без особых трудностей большое количество проб; отсутствие лучевой нагрузки на больного.

Недостатками РИА считаются: недолговечность хранения меченого лиганда по причине физического распада метки, её отщепление от реактива и радиолиза носителя; разрушение лиганда при йодировании; необходимость высокой очистки лиганда; недостаточная чувствительность при низком содержании определяемого вещества в биологических жидкостях; низкая специфичность, обусловленная неселективным связыванием меченого соединения компонентами плазмы крови; необходимость предварительной экстракции определяемого лиганда в тех случаях, когда он связан с белками или липопротеидами плазмы, а также при наличии в крови веществ, обладающих перекрестной иммунореактивностью по отношению к определяемому лиганду. Несмотря на недостатки РИА в настоящее время является самым распространенным методом радиоизотопного анализа.

Радиоиммунный анализ предназначен для количественного определения *in vitro* биологически активных веществ (гормонов, ферментов, лекарственных препаратов) в биологических жидкостях, основанное на конкурентном связывании таких веществ, находящихся в полученном от пациента биологическом материале, и аналогичных им меченных радионуклидом веществ, входящих в состав реактива (и те и другие чаще всего являются антигенами), со специфическими к ним антителами. Так как меченый антиген добавляют в определённом количестве, можно определить, какая часть его связалась с антителами и какая осталась несвязанной в результате конкуренции с определяемым неактивным антигеном.

В радиоиммунном анализе используют РФП на основе меченных радионуклидами (^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{131}J , ^{123}J , ^{111}In и др.) антител или антигенов, но чаще всего применяют изотоп йода ^{125}J , который имеет период полураспада 60 дней и высокую удельную радиоактивность.

Антитела (иммуноглобулины) – растворимые гликопротеины, присутствующие в сыворотке крови, тканевой жидкости или на клеточной мембране, которые распознают и связывают антигены. Иммуноглобулины синтезируются В-лимфоцитами (плазматическими клетками) в ответ на чужеродные вещества определенной структуры – антигены. Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов, например, бактерий и вирусов. Антитело – важный фактор специфического гуморального иммунитета, состоит из двух лёгких и двух тяжёлых цепей.

Антитела представляют собой белки глобулиновой фракции сыворотки крови, образующиеся в ответ на введение в организм человека или

теплокровных животных бактерий, вирусов, белковых токсинов и других антигенов. Связываясь активными участками (центрами) с бактериями или вирусами, они препятствуют их размножению или нейтрализуют выделяемые ими токсические вещества. Защитное действие антител, содержащихся в иммунных сыворотках, широко используется в терапии и профилактике инфекционных заболеваний.

Антиген («зачинщик выработки антител») — вещество, которое организм считает чужеродным или потенциально опасным. Против антигена организм начинает вырабатывать собственные антитела — этот процесс называется иммунным ответом (аллергическая реакция).

Антигены представляют собой высокомолекулярные вещества, которые при введении в организм человека вызывают образование специфических реагирующих с ними антител. Непременным условием антигенности является их отличие от веществ, имеющих в норме в организме реципиента. К антигенам относятся чужеродные белки, некоторые полисахариды (большой частью бактериального происхождения), комплексы белков с разнообразными химическими соединениями.

Особая разновидность метода — иммунорадиометрический анализ (ИРМА), в котором используются меченые антитела, в отличие от РИА, где используются меченые антигены.

Для проведения РИА необходимо иметь специфическое к антигену антитело, меченный радионуклидом антиген, чистый немеченый антиген, используемый как стандарт, метод отделения комплекса радиомеченный антиген-антитело, счётчик радиоактивности.

Обычно меченный ^{125}J антиген с высокой удельной активностью приготавливают йодированием остатков тирозина в молекуле антигена и с последующим удалением свободного изотопа методом гель-фильтрации. Готовый к использованию меченый антиген с известной удельной активностью входит в состав продажных наборов для РИА.

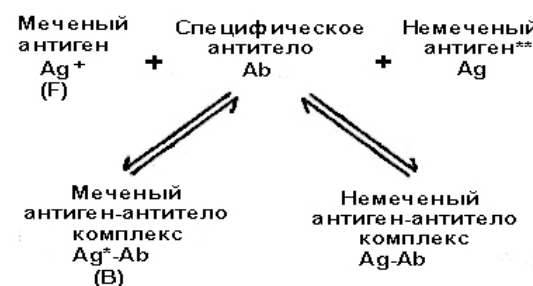


Рис. 2. Конкурирующие реакции, протекающие в РИА.

Рис. 2. Конкурирующие реакции, протекающие в РИА.

В РИА выбор радиоактивной метки не ограничен, т. к. методы измерения активности, используемые *in vitro* весьма чувствительны. Большой период полураспада радионуклидов, используемых РФП удобен для применения. Используются изотопы биологически значимых элементов (железо или кобальт). Йод удобен, т.к. может быть легко встроен во многие органические молекулы. Энергия радиоактивного распада не должна быть слишком большой. Высвобождение большого количества энергии может разорвать химические связи и привести к снижению химической стабильности. Например, ^{125}J предпочтительнее, чем ^{131}J , а ^{32}P предпочтительнее, чем ^{33}P .

Для радиоиммунного анализа выпускают стандартные наборы реагентов, каждый из которых предназначен для определения концентрации какого-либо одного вещества.

Радиоиммунный анализ широко используется в лабораторной диагностике. С помощью РИА, ИРМА (*RIA/IRMA*) в биологических жидкостях определяют количество биологически активных веществ (гормонов, факторов роста, ферментов, маркеров злокачественных новообразований).

Метод используют в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем, для установления причин бесплодия, нарушения развития плода, в онкологии для определения маркеров опухолей и контроля за эффективностью лечения, для определения концентрации в крови иммуноглобулинов, ферментов и лекарственных веществ. В ряде случаев исследования выполняют на фоне нагрузочных функциональных проб, либо в динамике. Реакции с использованием меченых антител и антигенов составляют основу методов экспресс-диагностики инфекционных заболеваний, так как выявляют минимальное содержание Аг и Ат в исследуемых образцах.

РИА — чувствительный метод измерения ничтожных количеств гормонов, содержащихся, например, в крови или желудочном соке больного, т. е. измерение таких малых концентраций, которые нельзя определить другим методом. С помощью РИА легко и быстро диагностируют недостаток или избыток гормонов, причём можно определить уровень содержания гормонов в миллионных частях одной миллионной части грамма. РИА для определения антигена, присутствующего в организме при гепатите, стал методом отбора во время выявления инфицированной крови по линии Красного Креста или других станций переливания крови. С помощью РИА возможна ранняя диагностика развивающейся туберкулезной бактерии.

Радиоиммунный анализ используется для определения объёма циркулирующей крови, при проведении дыхательного теста для выявления *Helicobacter pylori*, при исследовании продолжительности жизни эритроцитов, при диагностике желудочно-кишечного тракта, при ренографии, определении йодпоглотительной функции щитовидной железы, а также при изучении метаболизма витамина В₁₂, железа, и др. Антигены, меченные ¹²⁵J, используются для определения гормонов Т₃ и Т₄, секретируемых щитовидной железой.

Радиоактивный йод используется в качестве метки для определения содержания в организме гормона инсулина. У больных, страдающих диабетом, этот гормон стимулирует образование специальных антиинсулиновых антител, которые соединяются с инсулином. После введения инсулинового индикатора кровь пациента подвергается анализу методами электрофореза или хроматографии, а компоненты присутствующих в крови антител обследуются на содержание в них радиоактивных веществ.

РИА активно используется в обнаружении наркотиков.

15. ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Термин «эмиссионная томография» (ЭТ) относится к двум методам получения трёхмерных изображений областей интереса. Обе техники основаны на введении в организм пациента радиофармпрепарата (РФП) и измерении радиационного поля, создаваемого излучением радионуклида вне тела больного. К ЭТ относится однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и двухфотонная эмиссионная компьютерная томография (позитронная эмиссионная томография, ПЭТ). Эти методы применяются для исследования биологических функций в организме человека с целью обнаружения и описания отклонений, характерных для конкретных заболеваний – онкологических, неврологических, сердечно-сосудистых и т.п. Эти виды томографии используется и для тестирования новых лекарств.

Данная глава посвящена физическому, инженерному, химическому и математическому обеспечению методов эмиссионной компьютерной томографии.

15.1 Эмиссионная томография

Эмиссионная компьютерная томография, как и сцинтиграфия, генерирует изображения, создаваемые излучением от РФП, распределенного в организме человека. Метод является неинвазивным, т.е. никак не повреждает исследуемый объект.

Меченное радионуклидом соединение участвует в процессах обмена веществ точно так, как и немеченое, и поэтому не нарушает биологических функций, зато делает видимыми пути перемещения и места локализации биологически важного вещества. Отличие компьютерной томографии от сцинтиграфии заключается в построении трёхмерных изображений скоплений РФП и, следовательно, биологических объектов, которые они декорируют.



Рис. 1. Основные стадии эмиссионной томографии.

Метод визуализации нашёл применение в исследовании многих биохимических процессов. Так как обычно локализация и протяженность патологического процесса неизвестна, создание эффективного метода диагностики всего организма и отдельных его систем является первостепенной задачей. Визуализация решает эту задачу, так как данные представляются в виде изображений, а зрение — наиболее эффективный способ получения и анализа информации человеком.

Эмиссионная томография позволяет визуализировать протекание биологических процессов *in vivo*. Она реализуется путём интеграции двух методик: кинетического варианта метода меченых атомов и компьютерной томографии. Анализ кинетики накопления и выведения молекулярного зонда, в качестве которого используется меченное радионуклидом биоло-

гически активное вещество, проводится в рамках математических моделей, описывающих динамику перераспределения РФП при его вовлечении в биологический процесс. Измерение концентрации радиоактивной метки в ткани, необходимое для проверки адекватности математической модели, производится сканером. Томография даёт возможность преобразовать невидимые поперечные сечения через внутренности человека в видимые изображения, доступные для анализа на компьютере. Цифровая компьютерная технология позволяет обращаться с изображением как с массивом чисел, представляющих локальные значения свойств изучаемого объекта, а также рассчитывать необходимые для диагноза параметры органов и тканей. Результатом является трёхмерные изображения анатомических распределений РФП, возникающие в ходе протекания исследуемого биологического процесса.

Издrevле анализ изображений в медицине традиционно включал только визуальную оценку изображений доктором. В современной медицине важную роль играет компьютерный анализ изображений, который предоставляет врачам дополнительную информацию и помогает в выборе тактики лечения. В частности, компьютер используют для оценки параметров динамики перераспределения РФП между различными структурами тела человека.

В ходе эмиссионной томографии проводится регистрация излучения, накопление данных, их предварительная обработка, построение изображений, их восстановление, анализ, интерпретация, и постановка диагноза. Эти изображения представляют объект или его свойства не вполне точно, поскольку любая система получения изображений регистрирует и отображает только ограниченное число свойств объекта. Неточность представления объекта возникает из-за размывания границ объекта, нелинейного искажения, пространственной деформации и артефактов, а также из-за случайных колебаний и наложения шумов. Поэтому расчёты параметров и свойств объекта на основе его изображения всегда не точны.

Повысить надёжность измерений можно за счёт улучшения разрешающей способности (для уменьшения ошибки измерения среднего); увеличения чувствительности системы получения изображений (для уменьшения времени наблюдения или размывания изображения вследствие движения объекта); увеличения разрешающей способности во времени (для уменьшения нелинейных эффектов при использовании счётчиков фотонов); улучшения энергетической разрешающей способности (для уменьшения эффектов, связанных с рассеянием излучения), и уменьшения искажения, деформации, артефактов и т. д. Улучшить воспроизводимость результатов можно уменьшив шум путём увеличения чувствительности системы детектирования; путём использования улучшенных радиоактивных маркеров, увеличивающих амплитуды локального сигнала и контраста, с одновременным уменьшением токсичности и активности РФП; путём использования совершенных технологий реконструкции изображений; путём увеличения времени наблюдения.

Формирование изображений означает не только отображение свойств объекта на поверхность проекции этого изображения, но и классификацию объектов по их физическим, химическим и радиологическим свойствам. Сюда входят стратегии отображения, математические концеп-

ции, используемые для моделирования этих стратегий, классификация недостатков, характерных для конкретных типов отображения. Проводится определение границ зон интереса, измеряется периметр, площадь и объём объекта, характеризуется его сегментация, текстура, описывается характер движения объекта изучения. Процесс заканчивается морфологическим анализом изображения и оценкой точности диагностики.

В отличие от видимого света, γ -лучи могут проходить через тело относительно беспрепятственно. Если бы наши глаза были чувствительны к γ -лучам, то тело стало бы для нас полупрозрачным, но тёмным, в то время как введенная в организм радиоактивная метка выглядела как ярко светящаяся субстанция. При введении радиоактивной метки она быстро продвигается по кровеносному руслу, затем концентрируется в некоторых тканях, обуславливая их яркое свечение, после чего интенсивность свечения медленно уменьшается.

В эмиссионной томографии данные записываются прибором, создающим изображение, и представляются в форме проекций. Томографические изображения нельзя рассматривать непосредственно, они строятся компьютером из полученных проекций в процессе реконструкции изображений. Цель томографии – оценка распределения радиоактивной метки по некоторому срезу, исходя из проекционных данных. Во всех современных системах ЭТ получают проекции для множества различных одномерных срезов одновременно, после чего создаётся трёхмерное (3D) распределение радиоактивного вещества.

Первой ступенью в методах эмиссионной томографии является производство РФП, подходящего для обнаружения заболевания. Качество изображения зависит от количества введённого в исследуемый объект РФП, однако, действие излучения на внутренние органы накладывает ограничения на размер безопасной дозы препарата. Время между введением РФП и началом сбора данных зависит от целей исследования и от природы радиоактивной метки. В некоторых исследованиях сбор данных начинается немедленно; в других он может производиться через несколько часов или дней после введения радиоактивной метки. Радиоактивный изотоп, с помощью которого метят молекулы РФП, испускает γ -лучи. Эти лучи распространяются во всех направлениях изнутри тела пациента с интенсивностью, пропорциональной локальной концентрации РФП (эта концентрация зависит от способности изучаемого объекта аккумулировать РФП, причём важно, чтобы концентрация метки в диагностируемом органе была существенно выше, чем в окружающих тканях). Гамма-лучи, исходящие от пациента, детектируются и записываются в память компьютера. Детекторы окружают пациента или вращаются вокруг него. Регистрируется интенсивности излучения в различных направлениях выхода γ -лучей, а затем результаты оцифровываются и преобразуются в гистограмму из столбцов, содержащих параметры проекций.

На стадии реконструкции изображения данные проекции используются для получения томографического изображения. Обычно реконструкцию изображений проводят методом фильтрованной обратной проекции (ФОП), хотя существуют и итеративные методы, такие как алгоритм максимизации ожидания (МО) и алгоритм МО упорядоченных подмножеств (МО–УП).

Все данные эмиссионной томографии искажены шумом, ухудшающим качество изображений. Гамма-лучи – это фотоны, и поэтому они подчиняются законам квантовой физики и теории вероятностей. Следовательно, приходится рассматривать проекцию на поверхности гамма-камеры как функцию плотности вероятности, описывающую процесс детектирования фотонов. Вероятность того, что любое данное событие произойдет на данном участке изображения (например, пикселе), пропорциональна среднему числу попаданий γ -лучей на этот участок. При этом в любой промежуток времени в ярких областях проекционного изображения в среднем отмечается больше событий, чем в темных. Поскольку на определенном участке изображения за любой фиксированный промежуток времени регистрируется случайное число событий, то при многократной повторной съёмке одного и того же объекта получаются несколько различающиеся результаты. Эта изменчивость на каждом проекционном изображении, и есть шум. Фотонный шум на изображениях подчиняется распределению Пуассона. Этот шум подавляется путём сглаживания проекций перед реконструкцией или сглаживанием изображений после их реконструкции.

Для получения двумерного изображения среза простого объекта строят параллельную проекцию этого среза под углом θ . Для создания полного набора данных системы эмиссионной томографии измеряют проекции с многих точек зрения вокруг объекта (т.е. проекции для многих значений угла θ). Конкретный срез даёт набор проекций, которые выглядят как $2D$ -изображение. Это изображение называют синограммой. Для превращения синограммы в изображение, используют процедуру обратной проекции, которая заключается в переводе каждой проекции обратно в участок объекта в направлении θ , вдоль которого она была измерена. Проецируя обратно проекцию для каждого угла на участок изображения, и совмещая вместе результаты всех операций преобразования, получают довольно хорошее, но размытое изображение исходного объекта.

Аналитическая роль компьютера состоит в цифровом преобразовании изображений, поскольку в процессе простого визуального изучения сложно увидеть параметрические данные. Некоторые из таких параметров служат для обобщения информации, полученной в процессе исследования изображений (например, данные о характеристиках сердечной функции). Параметрические изображения описывают изменения биологической функции на всей анализируемой площади тела. Так, картирование мозга имеет целью определение участков мозга, в которых повышена или подавлена активность в ответ на внешние стимулы (например, лекарства), а также участков с нормальной активностью или патологических очагов. При кинетическом моделировании для описания распределения РФП во времени и его взаимодействий с организмом используют системы дифференциальных уравнений, с помощью которых определяют константы скорости реакций, а также другие важные параметры.

Методы эмиссионной томографии различаются по способу получения данных с учётом времени распределения радиоактивной метки. При статическом исследовании, которое аналогично фотографии с длинной экспозицией, на изображениях фиксируется распределение РФП в среднестатистический момент времени относительно всего периода получения данных. Статическое исследование возможно, когда физиологически обу-

словленные изменения в распределении РФП во времени очень медленные или когда количество испускаемых γ -лучей настолько мало, что для создания изображения с удовлетворительным качеством требуется длительный период получения данных.

Динамическое исследование имеет целью зафиксировать распределение РФП как функцию времени. Такое исследование применяется для визуальной оценки функции органа. Оно необходимо для определения кинетических параметров. В импульсном исследовании получение данных синхронизировано с ритмом сердечных сокращений или с дыханием пациента. Важное применение метода – исследование деятельности сердца, представленное в виде короткого фильма, передающего движение во время одного сердечного цикла пациента. Этот единственный удар сердца является сложной картиной, сформированной с помощью усреднения данных, собранных за время наблюдения большого количества сердечных циклов. Цель этой процедуры – избавление от шума: составное изображение имеет приемлемое качество, поскольку собирается из всех импульсов, полученных за время исследования. При импульсной томографии сердца сигнал электрокардиограммы используется для синхронизации полученных данных. Гамма-лучи, регистрируемые сразу же после начала каждого сердечного цикла, объединяются для формирования составного первого кадра.

Цель статических исследований – измерение пространственного распределения РФП, т.е. нахождение функции $f(x,y,z)$. В импульсных и динамических исследованиях добавляется дополнительная координата – время, формируя $4D$ -изображения (четырёхмерные), которые можно описать как $f(x,y,z;t)$. Однако на практике изображения рассматриваются в виде набора $2D$ -срезов из-за сложностей визуализации $3D$ - и $4D$ -данных.

Хотя при ПЭТ получают более качественные изображения, чем при ОФЭКТ, последний – более доступный метод создания изображений. РФП, используемые при ОФЭКТ, проще и дешевле, чем в ПЭТ, поскольку используют более долгоживущие и более разнообразные изотопы. ОФЭКТ-системы также менее дорогие, чем ПЭТ-системы. Однако, в научных исследованиях предпочтительнее использовать ПЭТ.

Меченные радиоизотопами молекулярные зонды совместно с кинетическими данными по миграции метки используются для количественной оценки таких процессов как кровотоки, мембранный транспорт, метаболизм, лиганд-рецепторные взаимодействия, для регистрации моментов клеточного деления, радиоиммунного анализа, исследования взаимодействия препаратов с химическими системами организма.

15.2 Принцип однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

ПЭТ и ОФЭКТ различаются по типу радиоизотопа: в ОФЭКТ-исследованиях используются РФП, меченные изотопом, являющимся источником γ -излучения, а в ПЭТ – β^+ -излучения.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ, SPECT: *Single-photon emission computed tomography*) – метод томографии, используемый в медицине. Основан на получении трёхмерных изображений источников γ -излучения. Информация обычно представляется на дисплее компьютера

в виде поперечных разрезов в разных плоскостях, но может быть представлена и в другом виде в зависимости от целей исследования.

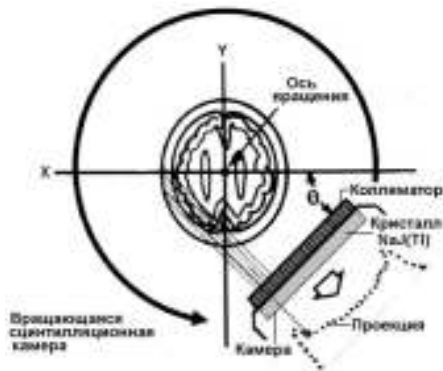


Рис. 2. Схема метода однофотонной эмиссионной томографии.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет получать объёмное изображение распределения γ -излучающих радионуклидов. В этом методе на основе 2D-изображений срезов тканей (органов) с помощью компьютерных программ реконструируют трёхмерное изображение. Подбор радионуклидов для ОФЭКТ осуществляется таким образом, чтобы энергия γ -кванта находилась в интервале 60÷300 кэВ. В этом случае достигается высокое качество сканирования.

ОФЭКТ предназначена для исследования анатомии и функционирования различных органов, а также выявления костных патологий. Широкое разнообразие РФП препаратов и используемых методик позволяет производить диагностику практически любого органа.

15.3 Радионуклиды и радиофармпрепараты для ОФЭКТ

Основные радионуклиды для однофотонной томографии – это ^{99m}Tc , ^{131}J , ^{123}J , ^{111}In и др. Как правило, они же применяются для сцинтиграфии.

Открытие в опухолевых клетках рецепторов, способных взаимодействовать с природными пептидами, а также развитие химии и технологии синтетических пептидов обусловили появление новых РФП – меченых пептидов (аналогов соматостатина и бомбензина). В настоящее время в качестве носителя радионуклидов используются биологически активные молекулы (биомолекулы), такие, как антитела, пептиды, ферменты, лиганды рецепторов и др. Это позволяет планировать, какой орган/ткань/процесс будет исследоваться и подвергаться радиационному воздействию в терапевтических целях.

Соматостатин (тетрадекапептид), секретируемый гипоталамусом, подавляет выделение нейро-эндокринных гормонов (гормон роста, инсулин и др.). Рецепторы соматостатина, среди которых различают пять пептидов, широко представлены в нормальных тканях, однако в злокачественных опухолях плотность этих рецепторов значительно повышается, что создаёт основу для отличия этих опухолей от других тканей при помощи радионуклидной диагностики с использованием РФП, избирательно связывающихся с соматостатиновыми рецепторами.

Соматостатин – гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По химическому строению является пептидным гормоном. Соматостатин существует в двух биологически активных формах, происходящих от одного предшественника и различающихся длиной N-концевой аминокислотной цепи: SST-14 (14 аминокис-

лот: AGCKNFFWKFTSC, между остатками цистеина дисульфидная связь) и SST-28 (28 аминокислот).

В радиоиммунной диагностике используют такие меченые аналоги соматостатина, как [^{123}J]-Tyr³-октреотид, [^{111}In]₁-DTPA-(D)Phe¹-октреотид, [^{111}In]-DOTA-ланреотид, [^{111}In]-DOTA-(D)Phe-Tyr³-октреотид, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-НЕОТЕК ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-P829).

Указанные РФП нашли применение для диагностики ряда нейроэндокринных опухолей (меланома и др.), мелкоклеточного рака лёгких, новообразований центральной нервной системы и лимфом. Чувствительность и специфичность скинтиграфического выявления таких злокачественных новообразований с применением ^{111}In составляет 80%. Дептеотид, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$, используется для выявления рака легких. Меченные ^{123}J пептиды способны связываться с мембранами опухолевых клеток, ^{123}J -пептиды применяют для визуализации злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, ^{123}J -инсулин накапливается в гепатомах, ^{123}J -нейропептиды используются для выявления мелкоклеточного рака легкого.

Специфические РФП, проникающие в опухолевые клетки, включаются в метаболизм опухолей. К ним относятся изотопы йода ^{123}J и ^{131}J , [^{123}J]-м-йодбензилгуанидин ([^{123}J]-МИБГ) и [$^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$]-ДМСА.

Йод- 131 успешно используется для диагностики различных видов рака щитовидной железы и его метастазов. Дифференцированные опухоли щитовидной железы сохраняют способность захватывать йод и включать его в синтез тиреоидных гормонов. Раковая опухоль в таких случаях визуализируется в виде «горячего» очага, напоминающего узловый тиреотоксический зоб. А метастазы обнаруживаются в зоне участков экстратиреоидного эктопического накопления.

Для радиодиагностических процедур часто вместо ^{131}J используют ^{123}J , который имеет ряд преимуществ: оптимальный для регистрации спектр энергетического излучения (159 кэВ) и короткий период полураспада, способствующий уменьшению лучевой нагрузки на пациента. ^{123}J -МИБГ в процессе поглощения превращается в катехоламины клеток мозгового слоя надпочечников, позволяя тем самым визуализировать надпочечники. [$^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$]-ДМСА накапливается в клетках медуллярного рака щитовидной железы.

Основным способом введения радиометаллов в биомолекулы является использование специальных молекул, содержащих в себе функциональные группы двух типов, одна из которых позволяет образовывать прочные соединения с металлом, а вторая обеспечивает связь с молекулой-носителем.

Для скинтиграфии и ОФЭКТ применяются такие препараты как [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-лейкоциты и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-IgG. Для мечения витаминов, например, B₁₂ (цианокобаламин) используются изотопы кобальта ^{57}Co (270 дн, $E=122$ кэВ) и ^{58}Co (71 дн, $E=810$ кэВ). В качестве меченых ферментов применяют [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-инфектион (ципрофлоксацин - 4-фторхинолон). В лабораторных условиях синтезируются меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ красные кровяные клетки, а также [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-коллоидная сера ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-SC) для лимфоскинтиграфии. Комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с метоксиизобутилизонитрил ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-МИБИ)) усиленно аккумулируются в митохондриях злокачественных клеток. Эти индикаторы реко-

мендованы для выявления рака грудной железы, опухолей лёгких, лимфом и миеломной болезни.

Цитрат галлия-67 используется как опухолетропный РФП. Он хорошо зарекомендовал себя в качестве РФП для радионуклидной диагностики лимфом и мелкоклеточного рака легких.

Изотопы таллия ^{201}Tl и ^{199}Tl , являясь биологическим аналогом калия, поступают внутрь клетки с помощью натрий-калиевого насоса и локализуются в митохондриях. Эти РФП аккумулируются преимущественно в тканях с интенсивным энергетическим обменом (например, в атипичных клетках). Они используются для диагностики самых разнообразных опухолей, включая новообразования бронхов, лимфомы, рак щитовидной железы, костей и головного мозга. Как и цитрат галлия, изотопы таллия успешно применяют для динамической оценки противоопухолевой терапии.

15.4 Аппаратура и методика ОФЭКТ

Преимущество ОФЭКТ по сравнению с сцинтиграфическими исследованиями состоит в том, что реконструированное изображение исследуемого органа свободно от наложений соседних объектов, что чрезвычайно важно для диагностики. Например, визуализация инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка при обычной трёхпроекционной сцинтиграфии затруднена вследствие вклада в полученное изображение излучений от передней стенки левого желудочка и внутрисердечного пула крови. При ОЭКТ этого удаётся избежать.

ОФЭКТ-томограф предназначен для ранней диагностики функциональных нарушений в жизнедеятельности внутренних органов и систем человека. Диагностика достигается за счёт визуализации распределения физиологически активных РФП, меченных γ -излучающими радионуклидами, и их перераспределения в организме пациента. Эмиссионный компьютерный томограф представляет собой гамма-камеру, детектор которой имеет возможность вращаться вокруг пациента, делая несколько кадров под различными углами наклона. Компьютерная программа реконструирует срезы в любом направлении и любой толщины, что позволяет получить объёмное изображение исследуемого органа.

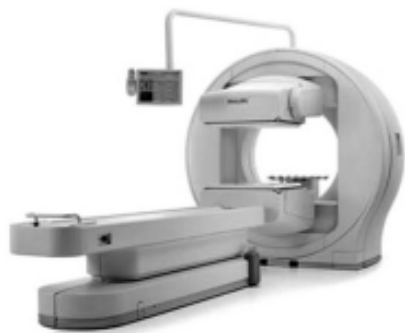


Рис. 3. Внешний вид аппаратуры для однокфотонной компьютерной томографии.

В состав аппаратуры для ОФЭКТ входит: детектор гамма-камеры; программно управляемое штативно-поворотное устройство; электронный блок гамма-камеры; комплект коллиматоров; стол для размещения пациента; тележка для смены коллиматоров; система сбора, обработки и архивирования

получаемой информации на основе портативного компьютера; комплект приспособлений; комплект соединительных кабелей; программное обеспечение для исследования сердечно-сосудистой системы; мочеполовой системы; системы пищеварения; исследования щитовидной железы; головного мозга; костной системы; системы дыхания.

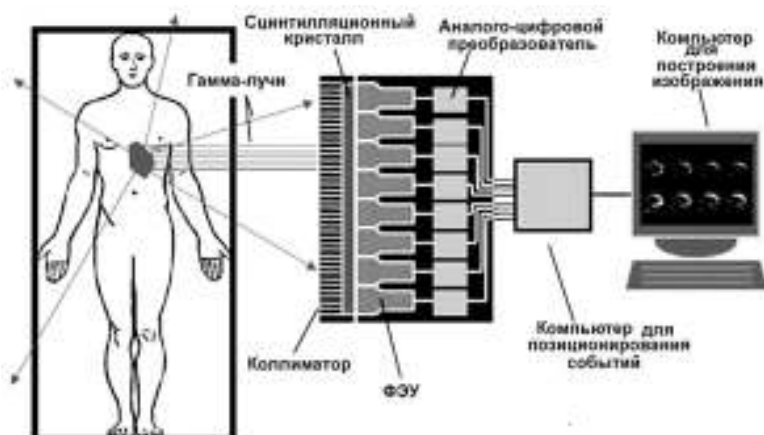


Рис. 4. Схема метода ОФЭКТ: коллиматор формирует изображение пациента на сцинтилляционном кристалле, который конвертирует γ -излучение в световое излучение. Свет детектируется ФЭУ, его выходной сигнал оцифровывается и используется компьютером для определения пространственных координат каждого события испускания γ -кванта.

ОФЭКТ-аппаратура располагает подвижным гентри для крепления и вращения головки камеры и коллиматоров по круговой, эллиптической или повторяющей контур тела пациента траектории. Некруговые траектории позволяют головке камеры быть ближе к телу пациента, таким образом, увеличивая пространственное разрешение.

ОФЭКТ-исследования начинаются с введения РФП, обычно с помощью инъекции. При этом используются практически те же РФП, что и при сцинтиграфии. Далее аппаратура начинает детектировать и записывать интенсивность γ -излучения, испускаемого радионуклидом. Из-за требования радиационной безопасности, используются сравнительно небольшие удельные активности: обычно $\sim 10^4$ имп/(с·см³) исследуемой ткани. Следовательно, для сбора данных требуется довольно много времени. Например, ОФЭКТ-исследование сердца занимает 20 мин.

Табл. 1. Типичные изотопы и РФП для ОФЭКТ.

Объект исследования	Радионуклид	E_γ , кэВ	T	РФП	Активность, МБк
Костные ткани	^{99m}Tc	140	6 ч	Фосфонаты/Биофосфонаты	800
Перфузия миокарда	^{99m}Tc	140	6 ч	Тетrafosмин; Сес-тамиби	700
Головной мозг	^{99m}Tc	140	6 ч	ГМПАО; ЭЦД	555-1110
Легкие	^{123}I		13 ч	МИБГ	400
Белые клетки	^{111}In и ^{99m}Tc	171 и 245	67 ч	<i>in vitro</i> меченые лейкоциты	18

Для формирования изображений распределения РФП необходимо соответствие между точками в объекте и точками на изображении. Изображение формируется коллиматором, представляющим собой пластину

из свинца, перфорированную наподобие пчелиных сот. Коллиматор не отклоняет лучи, а формирует изображение, выбирая только лучи, идущие в направлении, в котором ориентированы отверстия, или параллельно ему. Гамма-лучи, идущие в других направлениях, блокируются стенками каналов или вовсе не попадают в коллиматор. Таким образом, коллиматор выбирает только γ -лучи, формирующие изображение.

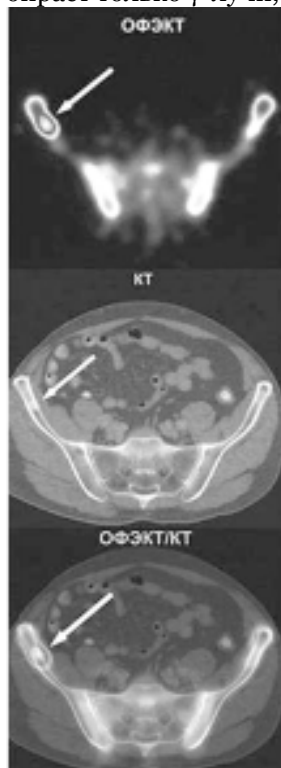


Рис. 5. Пример совмещения однофотонной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии.

Гамма-камера располагается на противоположной по отношению к объекту стороне коллиматора. Гамма-лучи, которые проходят коллиматор, попадают в первый элемент детектора, состоящий из кристалла сцинтиллятора. Сцинтиллятор конвертирует γ -лучи в световое излучение. Фотоны оптического диапазона детектируются набором ФЭУ. Считывания с ФЭУ около точки столкновения с γ -лучом используются для расчёта двумерных пространственных координат испускания γ -луча относительно поверхности камеры. С учётом положения в системе координат эти события преобразуются в гистограммы.

Гамма-камера для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии снабжается двумя детекторами в конфигурации 180° , однако этот угол может изменяться в пределах от 76° до 180° . К ней предъявляются требования высокой эффективности регистрации излучения и хорошего пространственного разрешения. Гамма-камера обеспечивает контроль аккумуляции радиоактивного изотопа и его распределения в организме.

Получение скintiграфического изображения зависит от чувствительности и разрешающей способности гамма-камеры. При этом улучшение пространственного разрешения детектора сопровождается снижением его чувствительности, требуя увеличения дозы вводимого РФП и/или времени экспозиции. Поскольку доза РФП регламентируется правилами радиационной безопасности то увеличивать активность используемого РФП практически невозможно. Чувствительность системы прямо пропорциональна количеству детекторов и длительности исследования.

Повышение качества томограмм, в частности – увеличение разрешающей способности, требует использования коллиматоров. Однако, механические коллиматоры существенно «зарезают» поток излучения, попадающий на детектор. В результате чувствительность гамма камеры существенно понижается. Другим недостатком традиционной аппаратуры для ОФЭКТ является большое время, требуемое для получения изображения (для получения качественной 3D картины вращающаяся вокруг пациента гамма-камера должна произвести 3600 «снимков»). Поэтому гентри вращается со столь большими скоростями, сколько позволяет прочность кон-

струкции. К тому же, из-за некоторой неточности воспроизведения траектории гентри, происходит размытие получаемого изображения (блюр).

Таким образом, возникает важная задача – отказаться как от механического коллиматора, так и от вращающейся вокруг пациента гентри с гамма-камерой, т.е. актуальным является создание камеры «на всё тело». Возможно, осуществить это удастся путём использования комптоновской камеры (на чистом ксеноне или полупроводниковой), т.е. камеры с электронной коллимацией излучения. Известно, что комптоновские детекторы с трёхмерной позиционной чувствительностью, высоким быстродействием и энергетическим разрешением перспективны с точки зрения создания томографической аппаратуры, поскольку чувствительность приборов с электронной коллимацией в области однофотонной эмиссионной томографии превосходит чувствительность гамма-камер с механической коллимацией в десятки раз.

Если в клинической ОФЭКТ для восстановления трёхмерного изображения объекта с помощью гамма-камер с ограниченной механическим коллиматором апертурой нужно снимать несколько двумерных проекций объекта с разных точек наблюдения, и по этим проекциям вычислительными методами восстанавливать трёхмерное распределение источников γ -квантов в исследуемом объекте, то в комптоновской камере направление пролёта γ -квантов в детектор определяется без коллиматоров и, кроме того, появляется возможность восстановления трёхмерного изображения источника γ -квантов напрямую без стадии формирования промежуточных двумерных проекций.

Рассмотрим особенности комптоновских детекторов несколько подробнее.

Как уже неоднократно упоминалось, коллимация входного гамма-излучения с целью выделения определенного направления прилёта γ -квантов – основной фактор, ограничивающий качество изображений, получаемых в ОФЭКТ. Чтобы обойти это ограничение, механический коллиматор заменяют на «электронный», который позволяет определять направление прилёта γ -квантов не физической апертурой, поглощающей большую часть γ -квантов, испущенных изучаемым объектом, а электронным способом, используя эффект комптоновского рассеяния. В комптоновской камере событием служит пара взаимодействий (комптоновское рассеяние и фотопоглощение), которые регистрируются схемой совпадения.

Комптоновские камеры – визуализирующие устройства, использующие регистрацию совпадения комптоновского взаимодействия в первом детекторе (детектор рассеяния) и полное фотоэлектронное поглощение во втором детекторе (детектор поглощения). Энергетическая и координатная информация, поступающая от обоих детекторов, используются для определения первоначального направления γ -луча в пределах поверхности конуса, половина угла которого – угол рассеяния γ -луча, θ .

В простейшей комптоновской камере имеют место два взаимодействия излучения с веществом детектора. Первое – комптоновское взаимодействие, при котором γ -луч отклоняется от своей траектории, передавая часть своей энергии атомному электрону. Второе – фотоэлектронное (полное) поглощение рассеянного γ -луча.

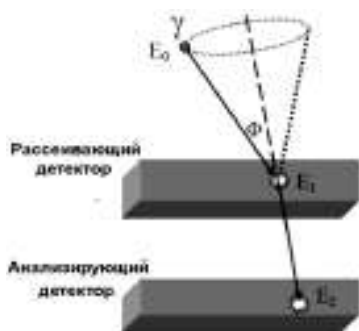


Рис. 6. Схема создания конусного пучка используемого для локализации источника γ -фотонов.

Для локализации источника излучения в теле пациента необходимо определить направление, с которого γ -квант входит в плоскость детектора. Определение угла входа гамма-луча θ сводится к измерению энергий, поглощенных в первом (E_1) и втором (E_2) детекторах. Начальная энергия γ -кванта, $E_0 = E_1 + E_2$, предполагается известной.

Координаты точки входа γ -кванта в первый детектор (т.е. координаты точки, в которой произошло комптоновское рассеяние) задают положение вершины конуса, поверхность которого определяет направления возможного прихода γ -кванта. Ось конуса лежит на линии, соединяющей точку комптоновского рассеяния (первый детектор) с точкой фотопоглощения (второй детектор). Половинный угол раствора конуса (т.е. угол входа первичного γ -луча) можно рассчитать по формуле:

$$\cos \theta = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E_1} - \frac{1}{E_1 + E_2} \right) \quad (1)$$

где $m_e c^2$ – масса покоя электрона.

Точность вычисления угла θ зависит в основном от точности измерения энергий, хотя другие факторы, такие как геометрия камеры и пространственное разрешение датчиков, как же вносят вклад в ошибку определения угла.

Томографическое изображение создаётся наложением множества конусов от многих взаимодействий γ -квантов с детекторами. Точность локализации источника излучения сильно зависит от числа зарегистрированных событий взаимодействия γ -излучения с детекторами (рис. 6).

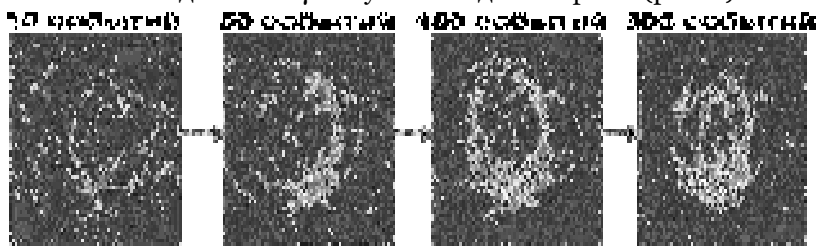


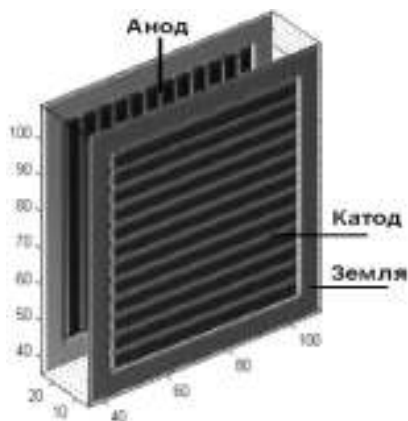
Рис. 7. Реконструкция конуса комптоновского рассеяния пучка γ -излучения, демонстрирующая увеличение точности локализации источника излучения по мере роста числа зарегистрированных событий.

В настоящее время считается перспективным использование в ОФЭКТ электролюминесцентной комптоновской камеры, состоящей из двух независимых камер – рассеивающей камеры, заполненной лёгким благородным газом (вместо неё можно использовать кремниевый микростриповый детектор), и поглощающей камеры, заполненной тяжёлым благородным газом (её можно заменить на германиевый детектор).

В электролюминесцентном детекторе на сжатом ксеноне, благодаря приложенному электрическому полю, электроны, возникшие как результат ионизации атомов γ -излучением, дрейфуют к свободной поверхности конденсированной рабочей среды детектора и выходят из неё в газовую фазу или вакуум, где генерируют второй, усиленный сигнал, пропорциональный количеству электронов ионизации. Усиление этого второго сигнала может достигаться разными способами: электролюминесценцией благородного газа, лавинным размножением электронов в разреженной газовой фазе, ускорением электронов в вакууме и др. Матрица датчиков используется для регистрации двумерного (x, y) распределения вторичных частиц и определения координаты первичного взаимодействия вдоль поверхности, составляемой входными окнами матрицы ФЭУ. Поскольку второй сигнал задержан относительно первого на время дрейфа электронов ионизации, по задержке между первым и вторым сигналами определяется третья (z) координата первоначальной точки взаимодействия.

Альтернативой ксеноновой служит позиционно чувствительная полупроводниковая комптоновская камера, состоящая из нескольких слоёв кремниевого плоского детектора (детектор рассеянного излучения, низкое Z) и нескольких пиксельных малошумящих детекторов на основе CdTe или Ge (детекторы фотоэлектронного поглощения, высокое Z). Такая камера обеспечивает высокое энергетическое разрешение в широком интервале энергий γ -излучения.

Рис. 8. Схема полупроводниковой (Si/CdTe) комптоновской камеры.



Комптоновская цилиндрическая камера «на всё тело» позволяет избавиться от подвижного гентри. В подобной аппаратуре пациент располагается внутри двух коаксиальных цилиндров: внутренний цилиндр представляет собой твёрдофазный кремниевый детектор рассеянного излучения, внешний цилиндр – матрица ксеноновых детекторов полного поглощения.

Чувствительность комптоновской камеры в 50 раз превышает чувствительность традиционной аппаратуры для ОФЭКТ с механическим коллимированием. Поэтому можно получить изображение высокого качества. Кроме того, поскольку комптоновская камера обладает почти в 300 раз большим быстродействием, чем традиционная, можно перейти к динамическому режиму работы аппаратуры для ОФЭТ, что позволит, например, получить изображения кровотока работающего сердца.

Всё же сейчас в аппаратуре для ОФЭКТ используется механический коллиматор и подвижное гентри.

Качество ОЭКТ-изображения зависит от целого ряда факторов: характера орбиты вращения детектора, типа коллиматора, размера матрицы изображения и количества проекций.

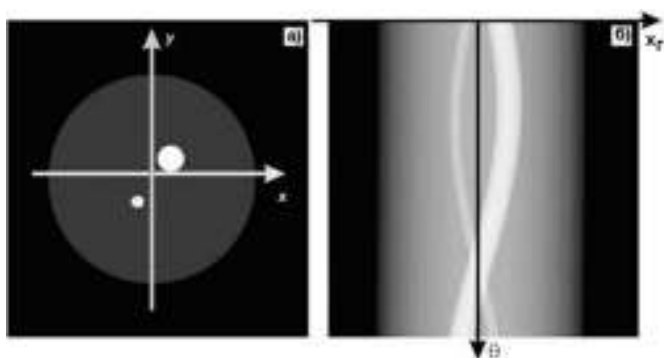


Рис. 9. Изображение среза объекта $f(x,y)$ (а) и синограмма $p(x_r, \theta)$ этого среза (б).

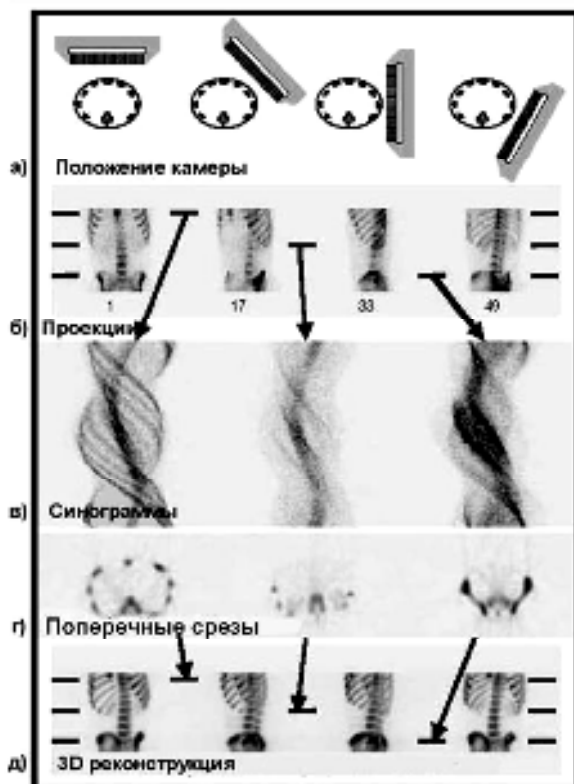


Рис. 10. Данные ОФЭКТ кости и реконструкции. Из 128 угловых проекций по 360° показаны 4 (ряд б) для 4-х положений камеры (ряд а). Представлены также 3 синограммы (ряд в), построенные для трёх поперечных срезов, отмеченных чёрными линиями в ряду б). Три поперечных среза даны в ряду г. В ряду д находятся четыре 3D реконструкции пакета из 128 поперечных срезов.

Аппаратура обычно приспособлена к выполнению конкретных клинических исследований. Так, гамма-камера с двумя детекторами идеально подходит для исследования всего тела за один проход и общих ОФЭКТ исследований. Двухдетекторная камера с изменяемым углом между детекторами (90 , 101 и 180 градусов) позволяет врачу планировать широ-

кий спектр исследований. Сканирование всего тела выполняется в положении 180 градусов, а кардио-исследования задействуют положения 101 и 90 градусов.

При создании ОФЭКТ-изображений следует учитывать, что γ -лучи могут поглощаться объектом или рассеиваться вне поля зрения, не участвуя в процессе создания изображений. Гамма-лучи, испускаемые из глубины объекта, обычно поглощаются на своём пути до детектора, так что конечный эффект зависит от глубины залегания источника излучения. Без учёта поглощения реконструированные изображения получаются тёмными в глубоких участках объекта. Рассеяние излучения связано с взаимодействием между γ -лучами и материалом, составляющим тело пациента. Эти взаимодействия приводят к отклонению лучей и могут стать причиной ошибок при определении изначального направления распространения γ -луча. Из-за таких ошибок создается нелинейный эффект размывания изображения. Размывание зависит от глубины залегания источника. Если бы отверстия коллиматора были бесконечно длинными и тонкими, то каждое отверстие пропускало лучи, идущие только в одном направлении. Однако реальные отверстия коллиматора имеют конечные размеры и позволяют увидеть конусоподобные участки объекта. Такое размывание изображения наиболее сильно выражено для частей объекта, находящихся вдали от коллиматора.

ОФЭКТ даёт послойную картину распределения РФП в органе, с последующей реконструкцией его трёхмерного изображения. Одновременно есть возможность вычисления объёма функционирующей ткани органа. Совмещение ОФЭКТ и рентгеновской КТ обеспечивает комплексное радиционно-радиологическое исследование – комплекс ОФЭКТ/КТ. Объединение этих двух технологий в единой системе приводит к повышению точности обоих типов исследования. Данные ОФЭКТ привлекают внимание к отклонениям в данных КТ, а данные КТ делают то же самое для ОФЭКТ. Кроме того, данные КТ позволяют находить точные поправки на неоднородность ослабления излучения в организме, благодаря чему становится возможным количественный анализ результатов ОФЭКТ.

15.5 Обработка результатов в методе ОФЭКТ

Коротко остановимся на проблеме обработки и интерпретации результатов диагностики, осуществляемой методом ОФЭКТ.

На рис. 11 показан поперечный разрез тела пациента в котором находится радионуклид – распределенный источник γ -радиации. С точки зрения построения изображения, любой очень маленький, на всё же макроскопический, элемент этого источника рассматривается как изотропный излучатель. Поток фотонов от такого элемента пропорционален концентрации радионуклида в объёме этого элемента. Предположим, что коллиматор перед датчиком имеет «бесконечно» тонкое отверстие, т.е. пропускает только то излучение, которое поступает в детектор в параллельном пучке фотонов R_1R_2 . («Бесконечный» коллиматор подразумевает бесконечно большое время для набора статистически значимых данных, поэтому на практике такой детектор реализовать нельзя).

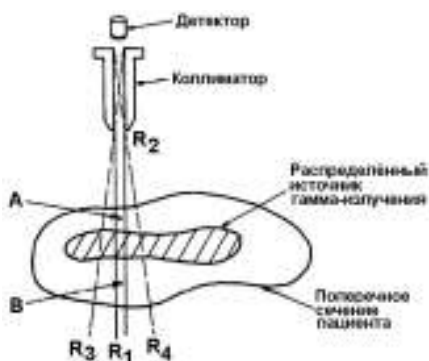


Рис. 11. Измерение излучения, исходящего из пациента детектором с коллиматором.

Очевидно, что общее число фотонов, зарегистрированных датчиком в некоторый момент времени пропорционально всему количеству излучателя, залегающему на линии R_1R_2 (интеграл от всех фотонов). Переместив коллиматор с детектором в смежное положение, определяют аналогичный интеграл для другого луча, параллельного R_1R_2 . После окончания полного скани-

рования и получения одной проекции, можно или путём вращения пациента или детектора с коллиматором получить другие проекции. В идеальном случае желательно иметь все проекции, или хотя бы некоторое их количество, достаточное для реконструкции изображения стандартными алгоритмами.

Серьёзная трудность с построением томографического изображения источника, испускающего γ -излучение, возникает из-за ослабления потока фотонов на расстоянии от источника до детектора. Степень этого ослабления зависит от энергии фотона и типа биологической ткани. Например, два точечных источника в точках A и B (рис. 12) обладают одинаковой интенсивностью, но из-за ослабления детектор будет считать источник A более активным, чем источник B . Кроме того, параллельность луча R_1R_2 в коллиматоре является идеализацией этого явления. В реальности в детектор попадут фотоны, испущенные из источников, залегающих в пределах объёма $R_3R_2R_4$. К тому же, отклик детектора будет уменьшаться по мере его удаления от изотропного источника.

В качестве первого приближения рассмотрим эмиссию γ -излучения от радионуклида, локализованного в среде с постоянной величиной линейного коэффициента ослабления. Пусть $\rho(x, y)$ – распределение радионуклида в некотором поперечном сечении. В отсутствии какого-либо ослабления проекция описывается преобразованием И.Радона:

$$R(s, \theta) = \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \rho(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - \xi) dx dy \quad (2)$$

При наличии ослабления излучения это уравнение должно быть модифицировано, путём учёта закона ослабления $\exp(-\mu(d-s))$, где $s = -x \sin \theta + y \cos \theta$ (3)

а $d = d(\xi, \theta)$ – расстояние от линии CC' до края объекта (рис. 12).

Измеренный интеграл будет равен

$$R(\xi) = \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \rho(x, y) \exp[-\mu(d-s)] \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - \xi) dx dy \quad (4)$$

Для выпуклых объектов расстояние d , которое является функцией x, y , и θ , может быть определено из внешней формы объекта. Тогда

$$R(\xi, \theta; \mu) = R(\xi) \exp[-\mu d] =$$

$$= \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \rho(x, y) \exp[-\mu(x \sin \theta - y \cos \theta)] \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - \xi) dx dy \quad (5)$$

Последнее выражение получило название экспоненциального преобразования Радона.

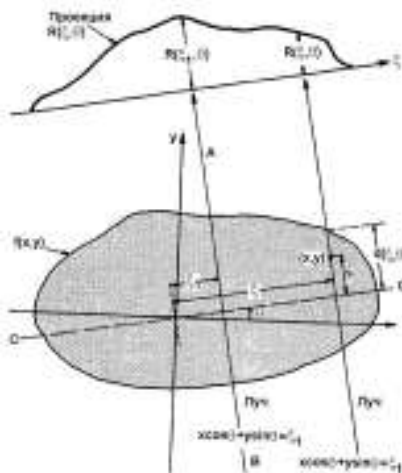


Рис. 12. Учёт процессов ослабления излучения.

Обратное преобразование Радона осуществляется по алгоритмам, аналогичным используемым в компьютерной томографии.

Программное обеспечение аппаратуры для ОФЭТ содержит большое количество протоколов для обработки изображения, многие из которых могут быть заданы пользователем. Наиболее распространенными функциями являются: сглаживание изображения, нормализация и интерполяция, соединение и вычитание изображений, вычитание фона, увеличение контраста,

циклический показ последовательности изображений (режим кино), реконструкция и отображение зоны интереса, построение и отображение графиков и гистограмм. Кардиологические приложения включают съём данных за один проход, распределительный режим съёма данных, автоматическое распознавание границ, определение ударного объёма сердца, минутного сердечного выброса, общей фракции выброса и т. д. Системы с несколькими детекторами позволяют уменьшить время получения изображения и получить более высокое разрешение.

15.6 Клинические применения ОФЭКТ

Технология ОФЭКТ/КТ играет важную роль в решении общих задач радионуклидной диагностики, например, в визуализации воспалений, легочной эмболии и инсультов и много другого.

Клиническое применение эта технология нашла в таких областях как гамма-съемка костей, с целью обнаружения характера распространения метастазов в кости; исследование сигнальных лимфатических узлов; исследование фракции выброса, при котором в систему кровообращения пациента вводится соединение олова, проникающее в эритроциты и маркирующее их.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ, *SPECT*) наиболее часто используется для получения изображений костей (всё тело), исследований перфузии (прохождение крови через сосудистое русло) мозга, кардиологических исследований, на которые приходится примерно треть всех ОФЭКТ-процедур. С помощью последовательного получения изображений гамма-камера может отобразить протекание крови через различные органы, включая мозг, лёгкие, печень, почки. Гамма-

камера помогает врачам в диагностике патологических изменений, таких как кисты, опухоли, гематомы, надломы костной ткани, области остеогенеза (хрупкости костей) и др.

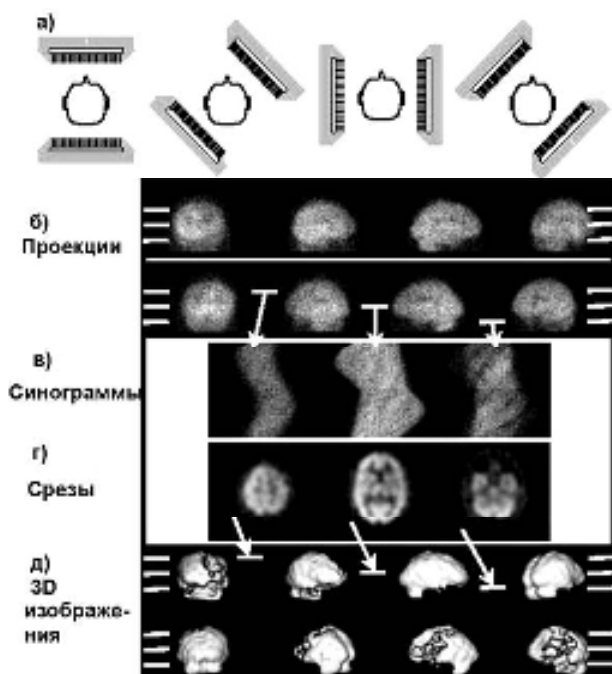
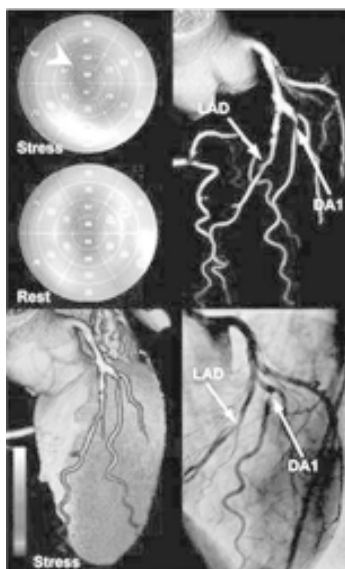


Рис. 13. Данные ОФЭКТ мозга и реконструкции.

В дополнение к этому гамма-камера может работать в паре с компьютером и оценивать кардиологические функции и перфузии, например, ОФЭКТ выполняет визуализацию перфузии сердечной мышцы с помощью



^{201}Tl или $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Кроме того, ОФЭКТ используется для выявления омертвения головки бедра, дегенерации суставного хряща колена, метастатической болезни печени, патологии височно-нижнечелюстного сустава, метаболизма в костной ткани при повышенной секреции паращитовидными железами и тиреотоксикозе (состояние, вызванное избыточным количеством тиреоидного гормона). Эти методики уменьшают необходимость инвазивного вмешательства. Мозговые ОФЭКТ-исследования используются для прогнозирования инсультов, СПИДа, комплекса слабоумия, психиатрических заболеваний и болезни Паркинсона.

Рис. 14. ОФЭКТ-сканирование сердца.

В настоящее время предложено много РФП для ОФЭКТ специфичных к опухолям, которые невозможно обнару-

жить другими диагностическими методами. Чем выше специфичность препаратов, тем важнее получение точной анатомической информации (получаемой, например, методами компьютерной томографии). Благодаря высокому качеству изображений технология ОФЭКТ/КТ подходит для эффективной визуализации РФП, что позволяет врачам точно локализовать полученную функциональную информацию.

Например, в борьбе с раком лёгких используется РФП м-йодбензилгуанидин, МИБГ (*MIBG*). Для получения изображений в методе скинтиграфии МИБГ метится изотопом ^{123}J , а для целей терапии (разрушения раковых клеток) – изотопом ^{131}J .

ОФЭКТ применяется в кардиологии для получения подробной кар-



тины нарушения кровоснабжения миокарда и для оценки риска заболеваний коронарных артерий. Данная технология позволяет оценить степень кальцификации коронарных артерий, определить проходимость сосудов, измерить перфузию и жизнеспособность миокарда.

Рис. 15. Применение ОФЭКТ в кардиологии.

В основе метода выявления жизнеспособного миокарда лежит тот факт, что РФП, меченные ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, захватываются только живыми кардиомиоцитами. После первичного накопления таллия в миокарде начинается его перераспределение между внутриклеточным и внутрисосудистым пространствами. При этом исходные дефекты накопления постепенно уменьшаются, что обусловлено замедленным накоплением изотопа в плохо кровоснабжаемых участках миокарда наряду с его вымыванием из хорошо кровоснабжаемого миокарда. На основе перераспределения выявляют жизнеспособность миокарда.

Метод применяется для ранней диагностики ишемической болезни сердца, для оценки эффективности терапевтического и хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца и для диагностики острого очагового поражения миокарда. При количественном анализе однофотонная эмиссионная томография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -изонитрилом оказалась более информативной, чем исследования с препаратами, меченными ^{201}Tl .

ОЭКТ является информативным методом диагностики функционального состояния головного мозга и исследования ряда неврологических заболеваний (например, эпилепсии). ОЭКТ головного мозга позволяет получить трёхмерное изображение перфузии и метаболического статуса ткани головного мозга. Эта информация дополняет данные о структурно-морфологических изменениях ткани головного мозга, полученных методом КТ. Однако, ОЭКТ мозга имеет ценность и как самостоятельная диагностическая процедура, так как функциональные нарушения при нарушениях мозгового кровообращения часто предшествуют появлению структурных изменений. Благодаря прямой визуализации мозговой перфузии, ОЭКТ является ведущим методом исследования при сосудистых заболеваниях головного мозга, распознающим ранние стадии мозговой ишемии.

Данный метод используется у больных с локально обусловленными формами эпилепсии с целью локализации эпилептогенного очага. Точная локализация очага позволяет определить форму заболевания, дать прогноз заболевания, подобрать корректную терапию.

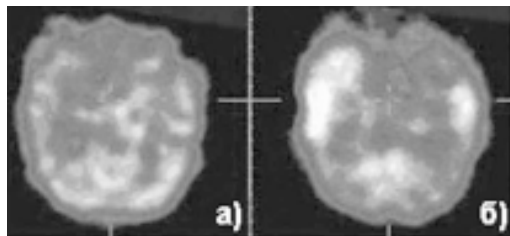


Рис. 16. На ОФЭКТ головного мозга выявляется область гипоперфузии в межприступный период (а) и гиперперфузии в иктальный период (б) в области правой височной доли у пациента с криптогенной медиобазальной височной эпилепсией.

Сцинтиграфическая визуализация мозгового кровотока (МК) производится с использованием инертных газов (^{133}Xe , ^{127}Xe или $^{81\text{m}}\text{Kr}$), либо с помощью липофильных, проникающих через гематоэнцефалический барьер РФП, меченных ^{123}J , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl , и ^{199}Tl . Радиоактивный инертный газ ^{133}Xe , обладая высокой диффузионной способностью, удаляется из ткани мозга в строгой зависимости от локального мозгового кровотока. Методики оценки МК основаны на предварительном насыщении мозга ^{133}Xe с последующей записью кривой элиминации, в результате чего получают абсолютные значения регионарного мозгового кровотока (мл/мин/грамм ткани). Исследование с ^{133}Xe позволяет диагностировать нарушения МК при атеросклерозе внутричерепных артерий. Преимущество ксенона – его дешёвое получение на ядерных реакторах и низкая лучевая нагрузка на пациента. Недостаток ^{133}Xe – трудности получения качественных изображений: высокая летучесть, быстрое перераспределение, относительно невысокая энергия фотопика от γ -излучения.

Конкурентом ^{133}Xe является ^{123}J -инозин монофосфат (^{123}J -ИМФ). Попад в мозг, этот РФП связывается с амфетаминowymi рецепторами нейронов. Его поглощение в веществе головного мозга точно отражает распределение мозгового кровотока. Для этого РФП существует техника расчёта локального кровотока по данным ОЭКТ. ОЭКТ с ним успешно применён для раннего выявления мозговой ишемии у лиц с окклюзирующим поражением экстракраниальных сосудов. Недостатками ^{123}J -ИМФ являются довольно высокая лучевая нагрузка на пациента, низкая доступность и высокая стоимость РФП. В сравнительных исследованиях мозгового кровотока с ^{123}J -ИМФ и с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО продемонстрирована более высокая чувствительность последнего, поэтому использование ^{123}J -ИМФ в настоящее время ограничено.

Диагностическая информативность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО используется для выявления острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, смерти мозга, расстройств цереброваскулярной регуляции при эпилепсии, травматической болезни головного мозга, а также при диагностике психических расстройств (болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессивные состояния). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО распределяется в веществе головного мозга пропорционально мозговому кровотоку на момент инъекции, не подвергаясь дальнейшему перераспределению или выведению, что позволяет функциональными пробами определить резерв перфузии. Существенным недостатком этого РФП является его нестабильность *in vitro*.

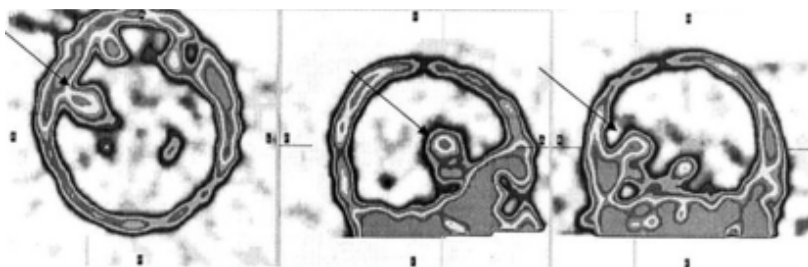


Рис. 17. ОЭКТ головного мозга: в правой височной доле головного мозга визуализируется очаг раннего интенсивного патологического накопления РФП с неровными контурами, неоднородной структуры, значительно превышающее накопление в окружающей мозговой ткани.

Для перфузии головного мозга применяется [^{99m}Tc]-этиленцистеиндимер ([^{99m}Tc]-ЭЦД). Этот липофильный РФП фиксируется в клетках головного мозга пропорционально регионарному мозговому кровотоку, не подвергаясь перераспределению, обеспечивая стабильную картину мозговой перфузии в течение времени, достаточного для проведения томографии. Он применяется при сосудистой патологии головного мозга, для раннего выявления мозговой ишемии, дегенеративных заболеваниях головного мозга. Преимуществом препарата является его стабильность *in vitro*, а также быстрое удаление из организма через мочевыделительную систему, что способствует получению более качественных изображений и снижению лучевой нагрузки на пациента.

Определенное значение для исследования мозговой перфузии имеет также дитиоэтилдитокарбомат (ДДК), меченный изотопами таллия ^{201}Tl и ^{199}Tl . Основным преимуществом [^{201}Tl]-ДДК является его быстрое поглощение веществом головного мозга при полном отсутствии перераспределения. Качество изображений при использовании [^{201}Tl]-ДДК уступает [^{99m}Tc]-ЭЦД и [^{99m}Tc]-ГМПАО и соответствует изображению при использовании [^{123}I]-ИМФ. Недостатками ^{201}Tl являются высокая лучевая нагрузка на пациента и высокая стоимость производства изотопа.

16. ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Позитронная эмиссионная томография является наиболее чувствительным методом для *in vivo* визуализации следовых количеств меченых молекул.

Рассмотрим её основные особенности и сферы применения.

16.1 Принцип двухфотонной эмиссионной томографии

Как было показано в гл.2, при столкновении позитрона, образовавшегося при β^+ -распаде ядра, с электроном среды образуются два γ -кванта с энергией 0,511 МэВ каждый, разлетающиеся в прямо противоположных направлениях. Этот эффект был положен в основу позитронно-эмиссионной томографии.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), двухфотонная эмиссионная томография — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека или животного. Метод основан на регистрации пары γ -квантов, возникающих при аннигиляции позитронов, образовавшихся при позитронном β -распаде радионуклида, входящего в состав РФП, который вводится в организм перед исследованием.

Метод позитронно-эмиссионной томографии позволяет при помощи детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радионуклидами и получать объёмные (томографические) изображения зон интереса. ПЭТ представляет собой неинвазивный метод определения концентраций соединений, меченных позитронными эмиттерами, в биологических тканях. Преимущество ПЭТ заключается в его высокой чувствительности, примерно на два порядка большей, чем у ОФЭКТ. Наличие среди позитронных эмиттеров радионуклидов основных элементов-органогенов (углерод, азот, кислород) позволяет использовать меченные этими радионуклидами самые разнообразные биологически активные соединения, содержащиеся в нормально функционирующем живом организме. ПЭТ – метод, который позволяет выявлять отклонения от нормы в функционировании систем, например, головного мозга, даёт врачу возможность связывать и количественно оценивать наблюдаемые патологические отклонения с дисфункцией биохимических и/или физиологических параметров.

Основные радионуклиды, используемые в клинических исследованиях, это углерод ^{14}C , азот ^{13}N , кислород ^{15}O и фтор ^{18}F , поскольку эти химические элементы есть почти во всех соединениях в теле человека. Перспективными также считаются ^{64}Cu , ^{72}As , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{76}Br , ^{82}Sr , ^{68}Ga , ^{45}Ti , ^{43}Sc и ^{82}Rb . Предпочтение отдают позитронным эмиттерам с низкой максимальной энергией β^+ -частиц, что позволяет повысить пространственное разрешение изображения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это трёхмерный визуализирующий лучевой метод исследования, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. Метод ПЭТ выявляет участки с повышенной активностью обмена веществ, которые свойственны злокачественным опухолям. Благодаря этому свойству опухоли становятся заметными на изо-

бражениях ПЭТ-сканах. ПЭТ используется в клинической медицине для получения изображений, как отражающих анатомическое строение ткани, так и отражающее их физиологические функции.

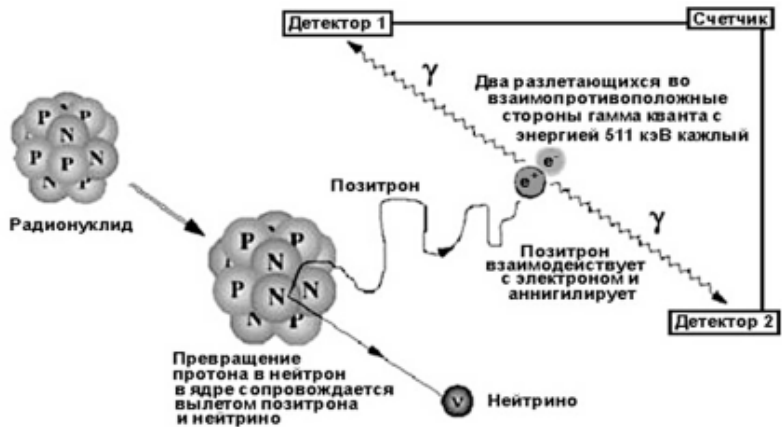


Рис. 1. Аннигиляция позитрона в системе ПЭТ.

Позитронная эмиссионная томография обеспечивает визуализацию протекания биологических процессов *in vivo* с высоким пространственным разрешением. Используя набор радиоактивных меток-трассеров, являющихся радиоактивными изотопами природных элементов постоянно присутствующих в организме (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F), получают трёхмерные изображения диагностируемых органов. Эти трассеры и природные заменители, а также лекарства, меченные радионуклидами, моделируют естественные сахара, протеины, воду и кислород, находящиеся в человеке. Позитронный эмиссионный томограф позволяет установить местоположение трассера и получить изображения на уровне клеточной биологической активности.

К преимуществам ПЭТ относится количественная оценка параметров физиологических и биохимических процессов, высокая чувствительность и хорошая разрешающая способность метода, а также малая радиационная нагрузка на пациента.

ПЭТ позволяет получать функциональные изображения, отражающие процессы жизнедеятельности органов и тканей организма человека на молекулярном уровне, включая метаболизм глюкозы и утилизацию кислорода, интенсивность кровотока, концентрацию и сродство специфических рецепторов и др. Методом ПЭТ можно исследовать многие функции организма. Следует только выбрать химическое соединение, критически важное для осуществления этой функции.

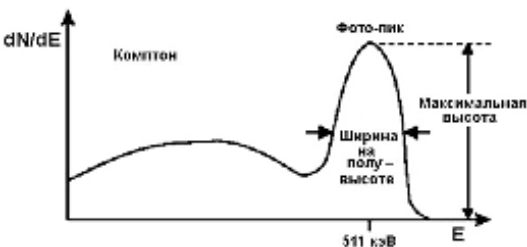


Рис. 2. Типичный энергетический спектр от 511 кэВ фотонов, зарегистрированный сцинтилляционным детектором.

ПЭТ полезна для выявления опухолей, различения добро- и злокачественных опухолей, определения стадий рака, а также для контролирования реакции на радио- и

химиотерапию. ПЭТ всего тела позволяет улучшить определение стадии рака в момент диагностики, а сканирование позволяет исключить удалённые метастазы. Врачи могут отслеживать реакцию пациента на терапию с помощью ПЭТ и корректировать при необходимости режим лечения.

К возможностям ПЭТ относится ранняя диагностика заболеваний до появления структурных изменений, оценка эффективности лечения, замена серии исследований одним наиболее информативным, прогнозирование результатов хирургического лечения и выявление метастаз, приводящее к изменению тактики лечения.

В 1931 г. Ворбург обнаружил, что злокачественные опухоли отличаются повышенным уровнем потребления глюкозы. В 1977 г. Соколов предложил измерять локальный уровень метаболического потребления глюкозы в мозгу крыс с помощью дезоксиглюкозы меченной радиоактивным изотопом углерода. Фелпс в 1979 г. измерил тот же параметр у людей с помощью дезоксиглюкозы меченной радиоактивным изотопом фтора ^{18}F (фтордезоксиглюкозы). Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является аналогом глюкозы на нескольких этапах ее метаболизма, но, в отличие от глюкозы, метаболизм ФДГ прекращается преждевременно и её продукт накапливается в тканях. Радиоактивный ^{18}F ($T=109$ мин) распадается, испуская позитрон, β^+ . Эти работы и заложили основы позитронной эмиссионной томографии, которая теперь располагает большим разнообразием РФП, меченных радионуклидами – позитронными излучателями: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{124}I и др.



Рис. 3. Шприцы для инъекции РФП в методе ПЭТ (вольфрамовая защита).

ПЭТ включает производство радионуклидов и радиохимический синтез меченых фармпрепаратов, получение изображений (введение РФП в тело пациента, позитронный распад + аннигиляция, вылетевшие в разные стороны γ -кванты пронизывают тело пациента (некоторые фотоны взаимодействуют с биологической тканью), фотоны входят в детектор (некоторые взаимодействуют с материалом детектора), зарегистрированные фотоны спаривают в акты совпадения), сохранение всех событий в виде синограммы), анализ данных (коррекция данных с учётом физических эффектов, реконструкция изображения, интерпретация результатов диагностики).

Первым этапом ПЭТ исследования является производство радионуклида. Радиохимическая стадия (синтез РФП) включает маркировку выбранной молекулы испускающим позитроны радионуклидом и подготовку состава препарата в форме, пригодной для введения в пациента. Далее осуществляется транспортировка лекарственной формы из лаборатории к месту проведения исследования, введение РФП в организм пациента, сканирование радиационного поля вокруг пациента, получение изображения и других данных ПЭТ, компьютерный анализ результатов – пространственно-временное восстановление концентрационного поля РФП, и, наконец, интерпретация результата, выдача диагноза и рекомендаций лечения.

Для проведения исследования малое количество РФП внутривенно или путём ингаляции вводят пациенту. РФП начинает циркулировать в кровяном русле и достигает, например, ткани головного мозга или сердеч-

ной мышцы, затем он поступает в клетки и распределяется в них. Спустя некоторое время его концентрация в тканях измеряется сканером, достаточно чувствительным для обнаружения даже небольшого количества радиоактивного вещества. Как только происходит аннигиляция, томограф регистрирует локализацию изотопа и вычисляет его концентрацию.

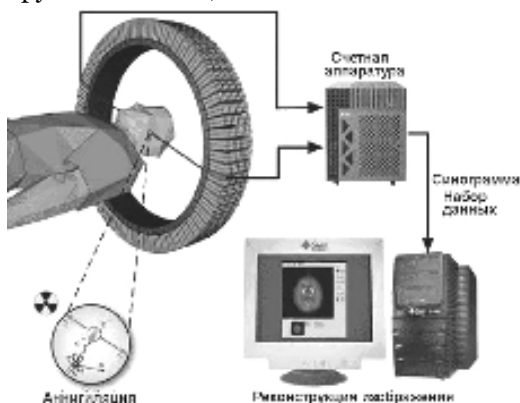
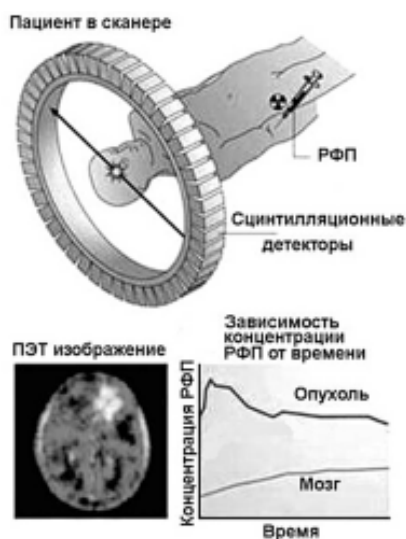


Рис. 4. Схема основных операций в ПЭТ.



У изотопов, используемых в ПЭТ, элемент, образующийся в результате позитронного распада, является стабильным (не радиоактивным). Все радионуклиды для ПЭТ претерпевают позитронный распад. Позитрон, испущенный распадающимся ядром, проходит короткое расстояние, прежде чем столкнется с электроном атома.

Рис. 5. Информация, получаемая в методе ПЭТ.

Позитрон соединяется с электроном близлежащего атома образуя атом позитрония. В зависимости от взаимного расположения спинов электрона и позитрона возникают атомы орто- или парапозитрония. Время жизни их различается, но для целей ПЭТ

это не существенно, т.к. они все распадаются «практически мгновенно». При распаде атома позитрония электрон и позитрон аннигилируют, преобразуя свою массу в два γ -кванта с энергией 511 кэВ, направленных почти противоположно друг от друга (на $180 \pm 0,25$ градусов). Эти фотоны покидают тело пациента, в котором находятся молекулы РФП, и регистрируются внешними детекторами.

Замечание. До аннигиляции, как линейный, так и угловой момент равны нулю (если позитроны считать покоящимися), поэтому после аннигиляции суммарный линейный и угловой момент также должны быть равны нулю. Это достигается эмиссией двух фотонов со спином $= 1$ в противоположных направлениях. При аннигиляции в состоянии, когда суммарный спин $= 1$, образуются три фотона и доступная

энергия распространяется между этими тремя фотонами. Это существенно менее вероятный процесс и интереса для ПЭТ не представляет, т.к. по трём фотонам трудно определить координаты события аннигиляции.



Рис. 6. Схема совпадений в ПЭТ-камере.

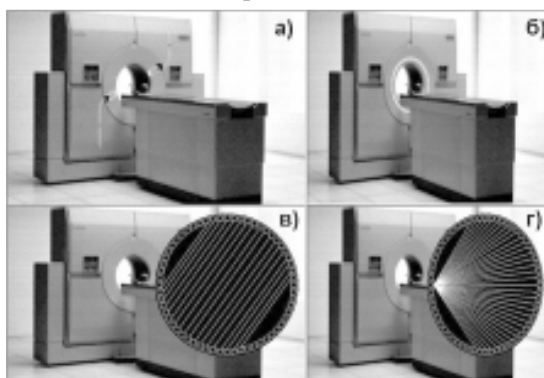


Рис. 7. Схема регистрация аннигиляционных γ -квантов аппаратурой ПЭТ: а – схема регистрации двух противоположно направленных γ -квантов, одновременно возникших в одной точке пространства; б – кольцеобразное расположение детекторов вокруг анализируемого объекта; в – линейная выборка в схеме.

Сцинтиляционные детекторы настроены на регистрацию фотопика от излучения с энергией 0,511 МэВ. Регистрируемые противоположно направленные γ -лучи, возникающие в результате распада позитрония, называются линией совпадения (*LOR*). Каждая линия регистрирует именно те два γ -кванта, которые участвовали в акте аннигиляции. Томограф регистрирует эти лучи, означающие, что позитронная аннигиляция произошла где-то на данной линии совпадения.

Замечание. В ПЭТ под «совпадением» понимают событие при котором расположенные по обе стороны от источника детекторы D_1 и D_2 (рис.6) «одновременно» зарегистрировали оба γ -кванта. На самом деле детекторы находятся на разных расстояниях от источника и, следовательно, детекторы сработают в разные времена. Поэтому здесь под термином «одновременно» понимается регистрация фотонов двумя детекторами в интервал времени 10÷25 наносекунд. Это означает, что если

два аннигиляционных кванта прибыли в детекторы в этот интервал времени, то произошёл акт совпадения.

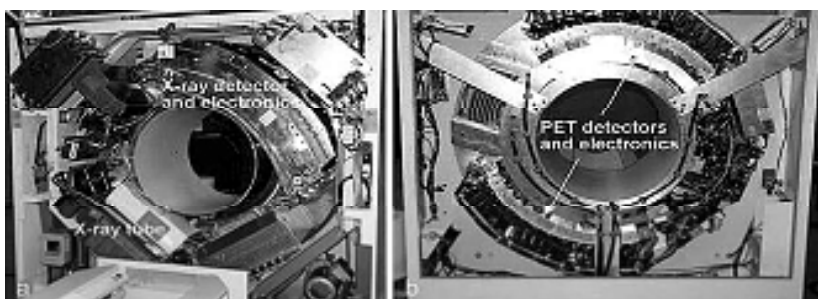
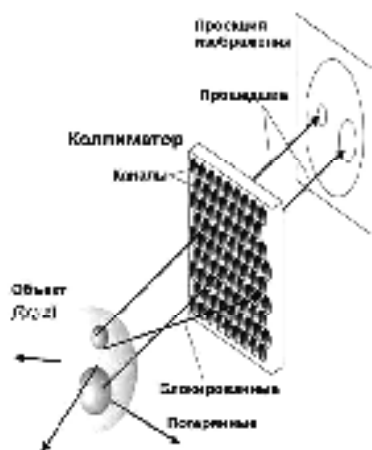


Рис. 8. Гентри установки для совмещения компьютерной (слева) и позитронной (справа) томографии.

Рис. 9. Коллиматор формирует изображение объекта путем прохождения лучей, идущих точно в детектор.



Линии совпадения используются в схеме регистрации для формирования томографических изображений на позитронном томографе. Эти данные реконструируют, получая карту интенсивности радиоактивного распада внутри объекта (реконструкция пространственного распределения молекулярного зонда). Полученные изображения анализируются с целью выявления аномалий в интенсивности радиационного поля. Области повышенной (или пониженной) концентрации

позитронного молекулярного зонда свидетельствуют о ненормальном функционировании органа.

Когда гамма-лучи с энергией 511 кэВ взаимодействуют с кристаллами сцинтиллятора, они преобразуются в фотоны света. Процессы преобразования и регистрация происходят практически мгновенно друг за другом, что позволяет сравнить события сцинтилляции с противоположных детекторов (вдоль большого количества линий совпадений). Детектируются только совпадающие события, разность по времени между которыми не превышает 10 нс.

Два детектора, представленные на рис. 6, определяют линию совпадения (трубку, *LOR*) вдоль которой в каком-то месте произошла аннигиляция. Каждая зарегистрированная пара фотонов представляет собой такую линию, и совокупность таких линий отображает физиологическую активность ткани.

Замечание. Существует времяпролётный вариант ПЭТ *TOFPET* (*Time of flight positron emission tomography*) в котором измеряется различие во времени между прибытием совпадающих фотонов в пару детекторов. Эта информация позволяет намного точнее определить координаты источника, что совершенно необходимо для диагностики болезни Альцгеймера.

Детекторы кольцеобразно располагаются вокруг исследуемого объекта. Томограф может быть оборудован пятнадцатью (а то и больше) такими кольцами для одновременной томографии нескольких поперечных срезов. Каждый детектор работает в режиме регистрации совпадений со множеством расположенных напротив друг друга детекторов, определяя совпадения на нескольких углах (расходящийся пучок). Кроме того, при любом заданном угле, может быть определено множество выборок. Рис. 7 относится к случаю отсутствия объекта исследования. При наличии объекта гетерогенной структуры с неоднородным распределением источника позитронного излучения детекторы регистрируют радиационное поле, интенсивность которого изменяется в пространстве и/или времени.

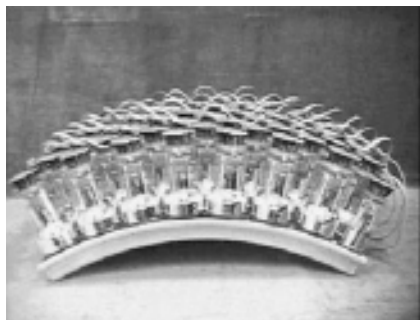


Рис. 10. Набор сцинтилляционных детекторов для ПЭТ-аппаратуры.

Компьютер получает данные о событиях совпадения, зарегистрированных в угловых и линейных положениях, воссоздает пространственно-временную конфигурацию интенсивности гамма-поля (точнее – дозового поля) вокруг исследуемого объекта, и выдаёт информа-

цию в виде изображений (одного или нескольких, снятых в последовательные моменты времени). Затем компьютер решает обратную задачу, обеспечивая переход от пространственного распределения интенсивности (скорости счёта детекторов) гамма-поля к пространственному распределению источников излучения – молекул меченного радионуклидом зонда (сначала – в плоскости сканирования, а затем – во всем пространстве (по данным всех пятнадцати колец). При наличии центров повышенной абсорбции зонда (очагов поражения) осуществляется локализация таких центров (находятся все три пространственные координаты очагов), рассчитываются его размеры и форма, а также концентрация зонда в очаге (в динамических вариантах выдаётся зависимость количества зонда в опухоли от времени). При наличии нескольких близкорасположенных очагов, заслоняющих друг друга, предпринимаются меры по улучшению пространственного разрешения методики.

Позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ) – это прибор, регистрирующий в режиме совпадений γ -излучение двух γ -квантов с энергией 511 кэВ, образующихся при аннигиляции электрона среды и позитрона, излучаемого при распаде β^+ -радиоактивного изотопа.

Позитронно-эмиссионный томограф измеряет локальную концентрацию следовых количеств радиоактивного изотопа, введённого в объект, помещённый в поле зрения ПЭТ-камеры.

Как уже упоминалось, в аппаратуре для ПЭТ датчики аннигиляционного γ -излучения организованы в несколько плотно упакованных колец с минимальным расстоянием, как между ними, так и между кольцами.

16.2 Аппаратура для ПЭТ

Если два детектора одновременно зарегистрируют сигнал (т.е. происходит «совпадение»), можно утверждать, что точка аннигиляции нахо-

дится на линии, соединяющей детекторы. Этот факт позволяет отказаться от использования для определения направления полёта γ -квантов свинцовых коллиматоров (как это принято в ОФЭТ), которые существенно ослабляют эффективность детектирования за счет уменьшения числа доступных для регистрации направлений движения γ -квантов. Отличие ПЭТ от других методов томографии заключается в использовании принципа электронной коллимации, что увеличивает разрешающую способность прибора при введении меньших доз РФП. Отсечка незначительного числа γ -квантов, отклонившихся от прямой траектории при столкновении с ядрами других атомов (явление рассеяния), а также случайных совпадений происходит во время предварительной обработки данных путём задания энергетического и временного окон регистрации.

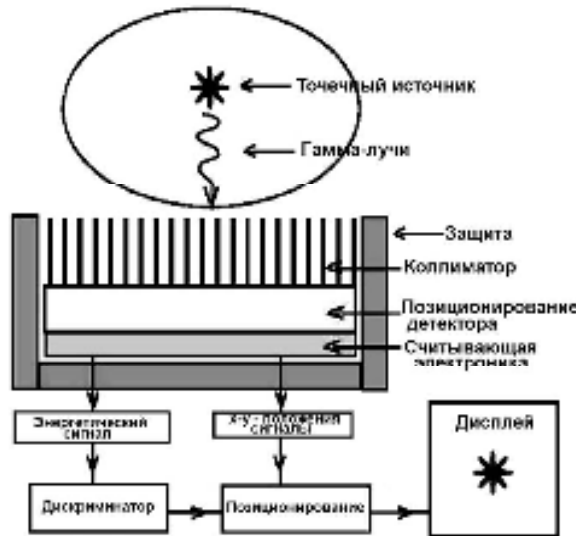


Рис. 11. Схема системы построения изображения в ПЭТ. 2D-изображение точечного источника γ -излучения. Излучение отсортировано энергетическим дискриминатором. Типичные размеры поля зрения меньше или равны $15 \times 15 \text{ см}^2$.

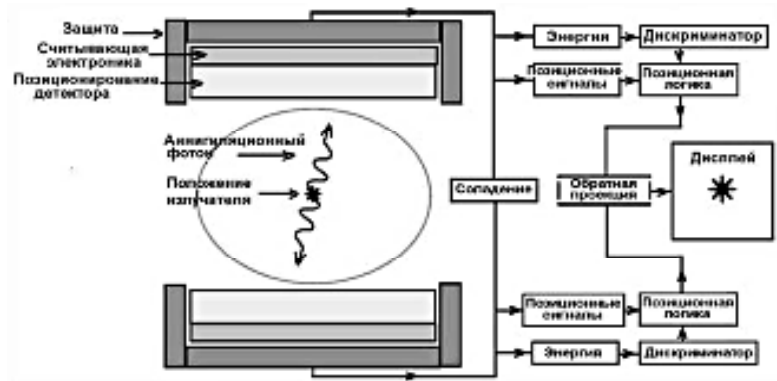


Рис. 12. Схема совпадения аннигиляционных фотонов.

Аппаратура для ПЭТ содержит $24 \div 32$ кольца с детекторами γ -излучения, причём каждое такое кольцо содержит сотни сцинтиллирую-

щих кристаллов, что обеспечивает реализацию нескольких миллионов линий отклика (*LOR*). Высокопроизводительная гамма-камера обладает большим полем обзора, и изменяемой геометрией детекторов, что позволяет выполнять планарную и ПЭТ визуализацию, а также ОФЭКТ для кардиологических исследований.

В детекторе для ПЭТ обычно используется сцинтиллятор на основе $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (германганат висмута, *BGO*), который обеспечивает большую эффективность счёта, чем BaF_2 . С другой стороны, BaF_2 имеет более быстрое время высвечивания, что делает его лучше пригодным для приложений,



где необходимо хорошее разрешение по времени. В ПЭТ/КТ устройствах применяют сцинтилляционные детекторы на основе монокристаллов оксиортосиликата лютеция (Lu_2SiO_5 , *LSO*).

Рис. 13. Внешний вид ПЭТ томографа.

ПЭТ томограф позволяет проводить исследования не только одного органа или анатомической области (головной мозг, сердце, молочная железа и т.п.), но и любых по протяженности анатомических областей, включая исследования всего тела.

Клинический ПЭТ должен поддерживать широкий диапазон скоростей счёта без существенных потерь в разрешающей способности и линейности. В исследованиях с высокими скоростями счёта, такими как кардиоисследования с ^{82}Rb , необходимы высокие активности РФП. При таких высоких активностях могут происходить потери в разрешении из-за наложения событий. Для большинства ПЭТ-систем приемлемым является внутреннее разрешение 6 мм по всем пространственным направлениям. При таком разрешении после реконструкции могут быть получены высококачественные изображения с конечным разрешением 8 мм. Относительно однородное разрешение и дискретизация делает их пригодными к проведению трёхмерной визуализации. Это важно, например, при проведении кардиоисследований, где существует необходимость ориентировать данные вдоль длинной оси.

Производители медицинского диагностического оборудования, стремясь сделать метод ПЭТ доступным для клиник разного уровня, предлагают ПЭТ-сканеры с различными характеристиками и качеством получаемых изображений. К ним относятся томографы с конструкцией детекторов в виде сплошного и незамкнутого кольца, гамма-камеры двойного назначения с двумя либо с тремя детекторными головками, работающие в режиме совпадений и однофотонного детектирования, а также ПЭТ-сканеры, совмещенные с многосрезовыми компьютерными томографами (КТ). Такие аппараты позволяют за одно исследование получать функциональные (ПЭТ) и анатомические (КТ) данные.

Недостаток ПЭТ – бедная анатомически информация изображений, что сильно затрудняет локализацию выявленных патологических очагов. Для преодоления этого был создан совмещенный ПЭТ/КТ прибор, позволяющий одновременно проводить два исследования. ПЭТ/КТ совмещает

изображения этих диагностических способов и позволяет на одном срезе получить анатомическое изображение с наложенной на него картой метаболических процессов. Система ПЭТ/КТ предназначена для диагностики в области онкологии, кардиологии и неврологии. Благодаря большой апертуре гентри удаётся легко разместить пациентов любого телосложения.

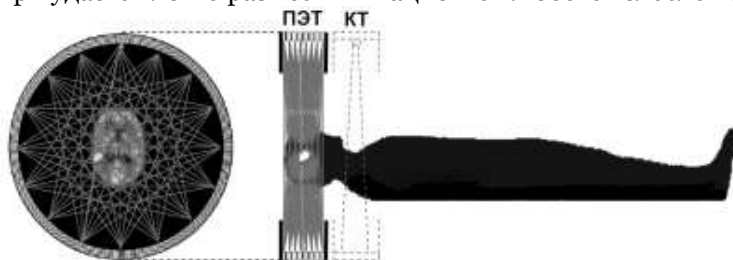


Рис. 14. Совмещение методов ПЭТ и КТ.

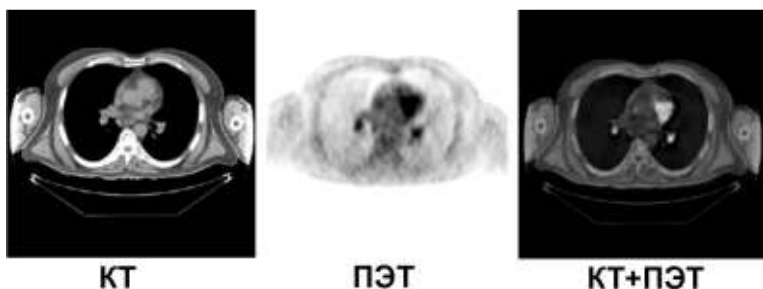


Рис. 15. Результаты одновременного использования методов КТ и ПЭТ.

Для ПЭТ-визуализации в томографе часто используется кольцевая система с набором детекторов, которая обеспечивает трёхмерное сканирование и позволяет получать 81 плоскость изображений в аксиальном поле обзора размером 16,2 см. Для КТ-визуализации в томографе используется система, поддерживающая полный спектр высокоэффективных возможностей многосрезового спирального КТ-сканирования. Конфигурация базируется на сверхскоростной технологии скользящего кольца и вращающейся системе трубка-детектор. Сверхпроизводительная рентгеновская трубка позволяет осуществлять сбор проекционных данных при скорости вращения 0,37 с на один полный 360° оборот; количество одновременно сканируемых срезов до 64-х за одно вращение с изотропным пространственным разрешением 0,4 мм. Полная трёхмерная реконструкция линии отклика (*LOR*) точно определяет положение РФП.

Снимки ПЭТ-КТ, сочетающие функциональные и анатомические клинические данные, позволяют улучшить диагностику, планирование и контроль в онкологии. ПЭТ-КТ на 100% отображает обмен веществ в клетках и тканях организма и процессы изменения органов. Преимуществом ПЭТ-КТ является возможность сканирования всего тела сразу. Система позволяет с высокой точностью определять опухоли и степень их распространения, степень поражения органов, выявляет опухоли на ранней стадии развития, распознает злокачественность и определяет степень прогрессирования.

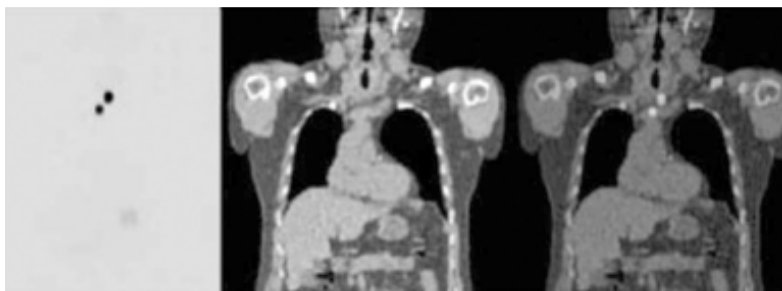


Рис. 16. Система ПЭТ/КТ в диагностике рака щитовидной железы. Скан ПЭТ показывает наличие опухолей (3 и 5 мм, самая ранняя стадия, метастаз нет), но нет точной локализации. Скан КТ не обнаруживает никаких признаков опухоли. Скан ПЭТ/КТ – одновременное сканирование показывает наличие опухоли и точное расположение.

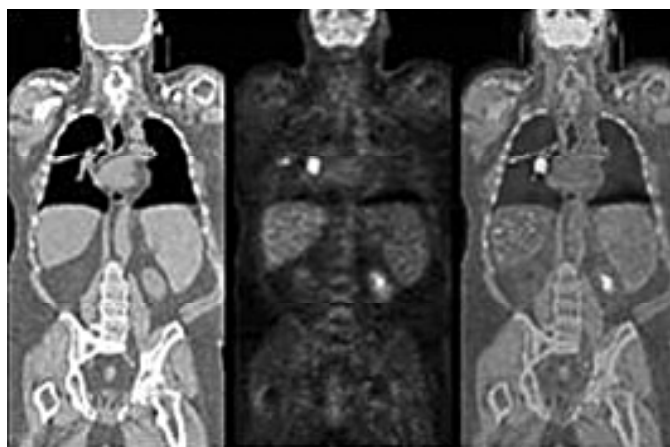


Рис. 17. Совмещение компьютерной рентгеновской и позитронной эмиссионной томографии в одном приборе: а – КТ; б – ПЭТ; в – КТ+ПЭТ.



Рис. 18. Система ПЭТ/КТ томографов.

Однократное использование ПЭТ-КТ позволяет подробно исследовать все органы, одновременно уменьшив радиационную нагрузку на пациента. Поэтому данный аппарат считается самым безопасным. Доза радиации всего тела 7 мЗв (при

КТ только одного участка тела доза радиации 8 мЗв). Период полураспада используемых радиоактивных веществ от 10 мин до 2 ч, поэтому все они быстро выводятся из организма.

Комбинация ПЭТ и КТ связывает в единое целое преимущества обеих диагностических систем. На комбинированном снимке КТ представляет своего рода трёхмерную анатомическую карту человеческого тела, на которой наложена сверху картина ПЭТ, которая точно выявляет области ткани с повышенной биологической активностью. В настоящее время метод ПЭТ/КТ является самым высокоинформативным в онкологии. С его

помощью можно достоверно выявить и изобразить довольно мелкие раковые структуры. Одновременно ПЭТ/КТ измеряет величину опухолевых образований. Этот диагностический метод помогает также распознать возможный рецидив – новый рост раковой опухоли – намного раньше, чем при использовании обычных методов диагностики. Особенным преимуществом комплексной диагностики является точная локализация нужного фрагмента органа перед операцией удаления опухоли или при заборе ткани для уточнения диагноза. Метод применяется и при планировании облучения опухоли. С его помощью возможно объективное и детальное наблюдение за изменениями опухоли после лучевой или химиотерапии, что позволяет судить об успехе стратегии лечения.

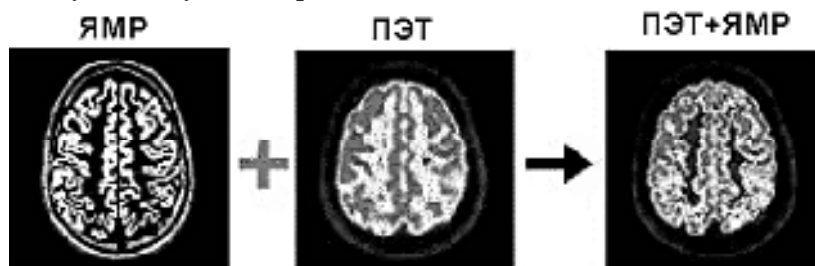


Рис. 19. Совмещение ЯМР и ПЭТ томографий мозга: а – ЯМР-томография; б – ПЭТ; в – ЯМР+ПЭТ.

ПЭТ хорошо сочетается не только с компьютерной томографией, но с томографией на эффекте ядерного магнитного резонанса (ЯМР-томография, рис. 19), и с ультразвуковыми исследованиями, УЗИ (рис. 20).



Рис. 20. Совмещение ультразвуковой и ПЭТ-томографии при локализации раковой опухоли.

16.3 Радионуклиды и радиофармпрепараты для ПЭТ

В ПЭТ для получения изображений использует РФП, меченные позитрон-излучающими ультракороткоживущими радионуклидами (УКЖР). Применение таких радионуклидов позволило уменьшить время исследования и радиационную нагрузку на больного, т.к. большая часть препарата распадается уже во время исследования.

УКЖР (в отличие от используемых в ОФЭКТ изотопов ^{99m}Tc или ^{123}I) не меняют химических свойств РФП, которые являются функциональными аналогами естественных метаболитов. Поэтому распределение в организме надлежащим образом выбранных РФП адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. Методом ПЭТ можно исследовать любую функцию

организма. Необходимо только выбрать химическое соединение, критически важное для осуществления этой функции.

Табл. 1. Наиболее часто использующиеся в ПЭТ радионуклиды.

Нуклид	Период полураспада	Реакция синтеза
¹⁵ O	2 мин	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O; ¹⁵ N(p,n) ¹⁵ O;
¹³ N	10 мин	¹² C(d,n) ¹³ N
¹¹ C	20 мин	¹⁰ B(d,n) ¹¹ C
¹⁸ F	110 мин	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F

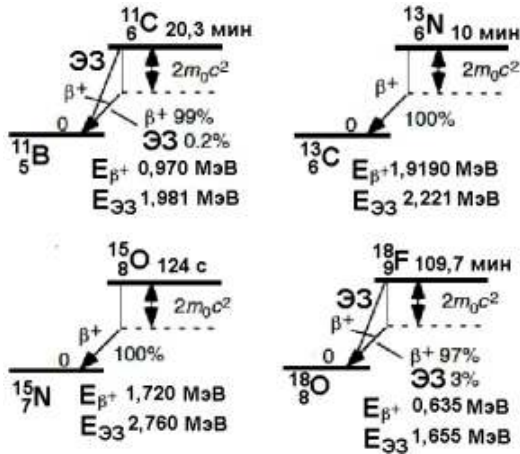


Рис. 21. Схемы распада наиболее часто используемых в ПЭТ радионуклидов. E_{β+} и E_{εε} – представляют общую энергию позитронного распада и электронного захвата, соответственно. Максимально доступная энергия для β⁺-распада равна полной энергии превращения материнского изотопа в дочерний минус удвоенная масса электрона (1,022 МэВ).

Чаще всего в ПЭТ используют ультракороткоживущие изотопы - ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N и ¹⁵O, с периодами полураспада 109,8, 20, 9,97 и 2 минуты соответственно. Короткий период полураспада данных изотопов позволяет проводить многократные исследования (в частности, при использовании РФП, меченных ¹⁵O – каждые 15 минут).

Табл.2. Максимальный пробег позитронов.

Изотоп	<i>E</i> _{макс} , МэВ	<i>R</i> _{макс} , мм
⁶⁸ Ga	1,9	8,2
¹⁵ O	1,7	7,3
¹³ N	1,2	5,1
¹¹ C	0,97	4,1
¹⁸ F	0,64	2,4

Табл. 3. Применение ультракороткоживущих радионуклидов в ПЭТ.

Вещество	Активность	Применение
[O-15] вода	50 мКи	мозговой кровоток
[N-13] аммоний	25 мКи	перфузия миокарда
[C-11] ацетат	20 мКм	коронарный кровоток и метаболизм
[F-18] ФДГ	10 мКи	коронарный, церебральный и опухолевый метаболизм

Все стандартные изотопы для ПЭТ производятся на циклотронах по ядерным реакциям: $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$; $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$; $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$; $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ или $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$. В последнее время вырос интерес к нестандартным ПЭТ-изотопам. В частности, для исследований функций миокарда применяется ПЭТ-генератор $^{82}\text{Sr}(25 \text{ д})/^{82}\text{Rb}$ (1.25 мин). Кроме того, долгоживущие ПЭТ-изотопы стали применять параллельно с терапевтическими изотопами, что позволяет следить за процессами в тканях при проведении лечения (*in vivo* – дозиметрия). Изотопы для ПЭТ производят на территории госпиталей, после чего их встраивают в химические соединения на автоматизированной аппаратуре.

В последние годы начато применение ^{18}F -холина (холин – гидроксид 2-оксиэтилтриметиламмония, $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\text{OH}^-$) и ^{11}C -ацетата в исследованиях рака предстательной железы и опухолей мозга, ^{18}F -ДОПА – для нейроэндокринных опухолей, медуллярного рака щитовидной железы, ^{11}C -метионин – для опухолей головы и шеи, лёгких, молочной железы.

^{18}F -ФДГ и 1- ^{11}C -D-глюкоза используются для оценки скорости метаболизма глюкозы, меченная ^{15}O вода служит для оценки мозгового кровотока, $^{15}\text{O}_2$ – для оценки метаболизма кислорода. ^{11}C -Метил-L-метионин, ^{11}C -лейцин, ^{18}F -тирозин, ^{18}F -фторхолин – для определения уровня метаболизма и транспорта аминокислот и синтеза белков, ^{18}F -фтортимидин – для оценки скорости пролиферации опухолевых клеток, ^{18}F -фтормизонидазол – для выявления тканевой гипоксии. ^{11}C -L-ДОПА, ^{18}F -ДОПА и О-метил- ^{11}C -раклоприд используются для изучения синаптических процессов.

Промышленно выпускаются такие РФП, как ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), 1- ^{11}C -D-глюкоза, меченная ^{15}O вода, $^{15}\text{O}_2$, ^{11}C -метил-L-метионин, ^{11}C -лейцин, ^{18}F -тирозин, ^{18}F -фторхолин, ^{18}F -фтортимидин, ^{18}F -фтормизонидазол, ^{11}C -L-3,4-дигидроксифенилаланин (^{11}C -L-DOPA), ^{18}F -ДОПА и О-метил- ^{11}C -раклоприд, ^{18}F -флюмазенил и др.

Рассмотрим некоторые радионуклиды и РФП на их основе, предназначенные для ПЭТ.

Кислород-15 (2,1 мин) применяется для определения объёма крови в органах. H_2^{15}O и C^{15}O_2 используются для исследований локального кровоснабжения головного мозга, а также для определения объёмной скорости кровотока; вода и кислород – для определения скорости потребления кислорода миокардом и для измерения степени некроза в опухоли, H_2^{15}O – как метка миокардиальной перфузии (контрастирующая с $^{13}\text{NH}_3$).

Азот-13 (10 мин) в виде $^{13}\text{NH}_3$ используется для измерения кровотока (миокард). Метка перемещается из сосудов в ткани с помощью активного транспорта (натрий-калиевый насос) и путём пассивной диффузии. После того как метка оказывается внутри клетки, она преимущественно метаболизируется по цепочке глутаминовой кислоты. $^{13}\text{NH}_3$ применяется как способ измерения региональной перфузии в миокарде как в норме, так и при патологии. Он быстро покидает кровяное русло и долго удерживается в тканях, что обеспечивает получение высококонтрастных поперечных изображений сердечной мышцы. Зачастую исследования с использованием $^{13}\text{NH}_3$ комбинируются с введением ^{18}F -ФДГ, что позволяет найти соответ-

ствие между миокардиальным кровотоком и метаболизмом глюкозы, и рассчитать индекс жизнеспособности сердечной мышцы. [^{13}N]-Путресцин (1,4 — диаминобутан, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$) используется для визуализации опухолей предстательной железы.

Углерод-11 (20,4 мин) в виде [^{11}C]-ацетата используется для количественной оценки окислительного метаболизма. Данная метка полезна в оценке метаболического состояния сердца. [^{11}C]-Карфентанил используется для идентификации мест связывания опиатных веществ в головном мозге. [^{11}C]-Кокаин быстро накапливается и выходит из полосатого тела и временная диаграмма данного процесса коррелирует с временной моделью кокаинового «кайфа». ПЭТ также используется для исследования биологических эффектов кокаина. У лиц, хронически злоупотребляющих кокаином, снижается метаболизм дофамина. 6-[^{18}F]-Фтор-*L*-ДОПА-[^{11}C]-тирозин используется для исследования метаболизма белков.

Меченные ^{14}C РФП нашли следующие применения: 1-[^{14}C]-Аланин — определение скорости синтеза белка; 5-метил-[^{14}C]-азидотимидин — определение скорости синтеза ДНК; 1-аминоэтил-[^{14}C]-аминоэтил-5-гидрокситриптамиин — визуализация поражений легких на ранних стадиях; 1-[^{14}C]-путресцин — визуализация злокачественных опухолей; 1-[^{14}C]-уксусная кислота — определение скорости окислительного метаболизма карбоновых кислот; 1-[^{14}C]-пировиноградная кислота — визуализация зон гипоксии в головном мозге; 3-[^{14}C]-пировиноградная кислота — исследование метаболизма в миокарде; 1-[^{14}C]-глюкоза — определение скорости метаболизма глюкозы.

[^{14}C]-метионин используется для оценки потребления аминокислоты и синтеза белка, являясь индикатором жизнеспособности опухоли. *N*-Метилспиреронал (*N*-метилспироперидол) связывает допаминэргические D_2 рецепторы. [^{14}C]-*N*-метилспиреронал применяется для исследования нейрхимического влияния различных веществ на допаминэргическую систему, [^{14}C]-раклоприд — для изучения функционирования синапсов. Раклоприд связывает допаминовые D_2 рецепторы и является селективным, обратимым ингибитором D_2 рецепторов.

Применение неспецифичного РФП [^{14}C]-метионина для диагностики опухолей базируется на высоком уровне аминокислотного обмена в активно пролиферирующих клетках злокачественных опухолей. Этот индикатор используется при выявлении новообразований шеи и головы.

Фтор-18 (109 мин) используется для изучения мест связывания галоперидола, широко используемого антипсихотического и снижающего беспокойство препарата. Галоперидол действует на допаминовые рецепторы мозжечка. Радиомеченный ион фтора [^{18}F] — стандартный агент для клинических исследований костной системы. Схема накопления [^{18}F] схожа с таковой у [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-дифосфоната (распространенной метки при исследованиях на гамма-камере). При этом, нормальные костные структуры равномерно накапливаются в скелете [^{18}F]. Оба [^{18}F] и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] имеют хорошую чувствительность как индикаторы патологии скелета, но имеют ограниченные возможности в плане патологической специфичности (например, и доброкачественные, и злокачественные процессы стимулируют остеобластную активность и повышение накопления). Однако, из-за того, что [^{18}F] имеет большие различия в скорости накопления между мягкими тканями

и костями скелета по сравнению с [^{99m}Tc]-дифосфонатом, ПЭТ всего тела анатомически и количественно точнее, чем такое же исследование на гамма-камере.

Дифосфонат – это группа соединений в которых к одному атому углерода присоединено две фосфоновые группы и которые способны связываться с костной тканью.

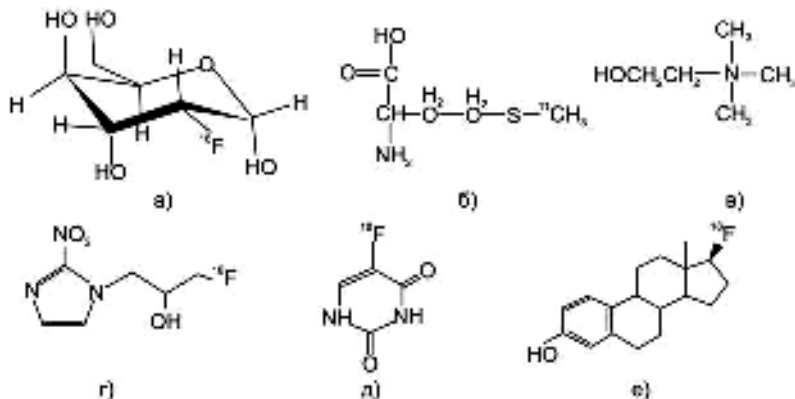


Рис. 22. Некоторые РФП для онкологических исследований методом ПЭТ: а – фтордезоксиглюкоза (метаболизм глюкозы), б – метионин (метаболизм аминокислот), в – холин (метаболизм липидов), г – фтормизониндазол (изучение гипоксии), д – фторурацил (метаболизм пиримидина), е – фтор-17 β -эстрадиол (рецептор к эстрогену).

РФП на основе ^{18}F нашли следующие применения: 1-(2-нитроимидазолил-3-[^{18}F]- фтор-2-гидроксипропанол – визуализация гипоксических тканей; [2- ^{18}F]фторпутресцин – визуализация опухолей предстательной железы; 1-(2-[^{18}F]-фторэтил)-2-фтор-2- нитроимидазол – визуализация гипоксических тканей; 2-[^{18}F]-фторуксусная кислота – определение скорости окислительного метаболизма высших карбоновых кислот; 2-[^{18}F]-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза – определение скорости метаболизма глюкозы; [^{18}F]-ФДГ изучение энергетического метаболизма опухолей, миокарда, очагов воспаления; [^{18}F]-фторид – метаболизма костной ткани (визуализация скелета); [^{18}F]-ДОПА – метаболизма дофамина (нейроэндокринные опухоли, медулярный рак щитовидной железы, карциноид, паркинсонизм); [^{18}F]-холин – обмена холина, визуализация опухолей (простата, пищевод, головной мозг); [^{18}F]-тимидин – региональной клеточной пролиферации *in vivo*; [^{18}F]-тирозин – исследование транспорта аминокислот в опухолевой клетке; [^{18}F]-MISO – как маркер гипоксии (планирование объема лучевой терапии).

[^{18}F]-ФДГ позволяет с высокой чувствительностью выявлять самые разнообразные злокачественные новообразования. Аккумуляция этого индикатора в клетке прямопропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы и коррелирует с активностью гексокиназы II-фермента, реализующего обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс АТФ.

Фтор-18-меченные ПЭТ (например, фтордезоксиглюкоза) используются в неврологии для изучения метаболизма, нервной передачи и клеточных процессов. L-[^{18}F]-ДОПА применяется для исследования распределе-

ния запасов медиатора. [^{18}F]-Фторэтилспиперонал является лигандом, используемым для исследования D_2 -допаминовых рецепторов. ПЭТ анализ доминантной функции позволяет изучать гормональные эффекты, процессы старения и нейропатологические состояния, такие как болезнь Паркинсона и шизофрения. [^{18}F]-Фторурацил используется для измерения доставки препаратов применяемых при химиотерапевтическом лечении рака.

^{82}Rb (76 с) оказался полезным при проведении исследований миокардиальной перфузии. Изотоп производится на лабораторном генераторе. Ограничения связаны с низкой разрешающей способностью изображений из-за большого пробега позитронов. ^{82}Rb используется для определения недостаточности гематоэнцефалического барьера. Короткое время полураспада ^{82}Rb требует применения высокочувствительных томографов, но зато обеспечивает возможность проведения серий измерений у одного пациента, т.е. возможность изучения кратковременных изменений, вызванных препаратами. Радионуклид ^{82}Rb используется для оценки состояния миокарда.

В последнее время возник интерес к позитронным излучателям: ^{66}Ga (9,4 ч) и ^{68}Ga (68 мин). Связано это с тем, что ещё один изотоп галлия - ^{67}Ga (78,3 ч, γ -излучатель) широко используется в ОФЭТ и радионуклидной терапии, в связи с чем его химия комплексных соединений хорошо изучена и создан набор таргетных РПП. Поэтому наработка РПП для ПЭТ на основе изотопов галлия не представляет большого труда. К тому же ^{68}Ga легко получается на генераторе ^{68}Ge (271 дн)/ ^{68}Ga (68 мин). Синтез РПП облегчает тот факт, что из генератора галлий выходит в трёхвалентном состоянии и образует комплексные соединения (например, с *EDTMP* или *DOTP*), которые образуют прочные комплексы с бифункциональными хелатообразующими веществами, что, в свою очередь, обеспечивает соединение с молекулами-транспортёрами (например, с пептидами).

Замечание. Галлий-68 используется в ПЭТ и как закрытый источник γ -излучения (для калибровки аппаратуры ПЭТ).

Ещё одним перспективным позитронным излучателем является ^{45}Ti (3,08 ч, β^+ -распад 85%, электронный захват 15%). При позитронном распаде ^{45}Ti практически не испускает (<0,1%) «посторонних» γ -лучей, помимо пары аннигиляционных фотонов. Максимальная энергия позитрона равна 1040 кэВ, средняя – 439 кэВ, что близко к значениям для ^{11}C ($E_{\text{макс}} = 960$ кэВ). ^{45}Ti с высоким выходом нарабатывается на небольшом циклотроне в реакции $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ из мишени из природного скандия.

Мышьяк-72 (26,01 ч) распадается путями β^+ -распада (87,8%) и электронного захвата (12,2%) с образованием ^{72}Ge . Испускание позитрона сопровождается испусканием фотонов с энергией 834 (79,5%), 630 (7,9%) и 1461 кэВ (1,1%). ^{72}As можно получать путём облучения природного германия протонами (энергии 8-18 МэВ) или дейтронами по реакциям $^{72}\text{Ge}(p,xn)^{72}\text{As}$, и $^{72}\text{Ge}(d,2n)^{72}\text{As}$, а также с помощью изотопных генераторов $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$. Достаточно большой физический период полураспада делает ^{72}As перспективным ПЭТ-радионуклидом для количественной визуализации биохимических и физиологических процессов с длительными временами полупревращения, например, для визуализации и картирования рецепторов. Ме-

тод мечения белков радиомышьяком основан на реакции AsJ_3 с тиольной группой, которую вводят путём обработки белка SATA.

Химическое соединение, помеченное УКЖ радионуклидом, может быть метаболическим субстратом или одной из важных в биологическом отношении молекул. ПЭТ при использовании соответствующих РФП и фармакокинетических моделей, описывающих распределение и метаболизм препарата в тканях, кровяном русле и межтканевом пространстве, позволяет неинвазивно и количественно оценивать парметры ряда физиологических и биохимических процессов. В этом и состоит отличие ПЭТ, которую называют «функциональной томографией», от КТ, оценивающей структурные изменения тканей. Биохимические процессы нарушаются при всех заболеваниях, и эти изменения предшествуют анатомическим поражениям или распространяются за их пределы. ПЭТ дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что уточняет характеристику заболевания.

В клинике широко применяется РФП $[^{18}F]$ -ФДГ, используемый для оценки энергетического метаболизма. Препарат активно накапливается в злокачественных опухолях и метастазах. Применение $[^{18}F]$ -ФДГ в онкологии позволяет поставить диагноз, определить стадию и оценить рецидив при многих злокачественных опухолях. Захват ФДГ происходит по тому же механизму, что и захват обычной глюкозы, однако захват РФП останавливается на этапе фосфорилирования при аэробном гликолизе, изотоп соединяется с остатком фосфорной кислоты и остаётся в клетке. Это и обеспечивает получение снимков в течение 30÷60 минут после инъекции, когда

происходит фармакокинетическое распределение препарата по организму.

Рис. 23. Диагностические комплексы для исследования нейроэндокринных опухолей методами ОЭКТ и ПЭТ.



Иногда один и тот же пептид метят разными радиоактивными элементами, что позволяет проводить диагностику разными методами. Например, октреотид – свободный пептид, применяемый для лечения осложнений после операций на органах брюшной полости, лечения острого панкреатита и остановки язвенных кровотечений, метят ^{111}In (диагностика методом ОЭКТ) и ^{68}Ga (ПЭТ).

Радиационные дозы в ПЭТ не велики. Лучевая нагрузка на всё тело при внутривенном введении диагностических доз препарата ФДГ (150–555 МБк) составляет от 3,7 до 13,9 мЗв, на мочевого пузыря – от 17 до 64 мЗв, на селезенку – от 24 до 98 мЗв, а эффективная доза облучения при введении 1 МБк составляет для детей до года – 0,13 мЗв, для детей от 1 года до 5 лет – 0,073 мЗв, для детей от 5-10 лет – 0,047 мЗв, для детей от 10 до 15 лет – 0,032 мЗв, для взрослых – 0,027 мЗв.

16.4 Обработка и интерпретация результатов ПЭТ

Задача позитронно-эмиссионной томографии состоит в том, чтобы восстановить изображение, описывающее плотность источников излучения. Эти источники могут находиться как в свободном пространстве, так и внутри какого-то объекта.

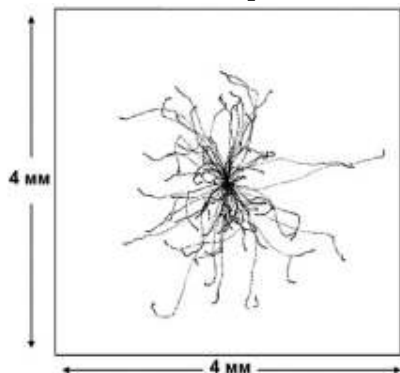


Рис. 24. Миграция позитрона из точечного источника в воде (изотоп ^{18}F , моделирование методом Монте-Карло).

На разрешающую способность ПЭТ изображений существенное влияние оказывает величина пробега позитрона, нелинейность аннигиляции и размер детектора. Пробег позитрона влияет на эффективность разрешения из-за неточности определения координаты точки, в которой произошла эмиссия позитрона. Позитрон мигрирует случайным образом, поэтому пробег позитрона много больше, чем расстояние между точкой аннигиляции позитрона и точкой его рождения. Для изотопов, используемых в ПЭТ, это расстояние варьируется в интервале 1–4 мм (табл.3). Для улучшения контраста изображения в ПЭТ следует выбирать изотопы, испускающие позитроны низких энергий.

При аннигиляции движущегося с некоторой скоростью позитрона возможно отклонение угла разлёта аннигиляционных квантов от 180° . Как уже упоминалось, угол разлета двух γ -квантов с энергией 0,511 кэВ, возникших в акте аннигиляции, равен $180 \pm 0,25^\circ$. Эта некоторая неопределенность в угле разлёта вылета приводит к ошибке локализации в 2,24 мм. Для гамма-камеры стандартного размера, погрешность определения координат изотопа ^{18}F в биологической ткани, оценивается в 3,72 мм.

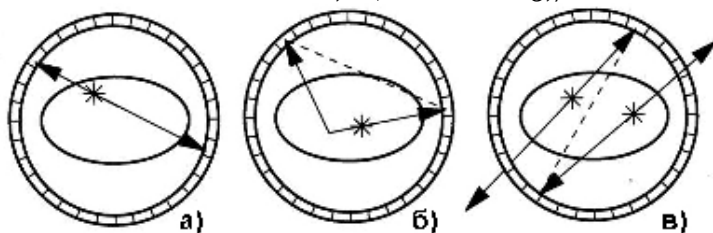


Рис. 25. Типы совпадений в ПЭТ: а – истинное совпадение, б – совпадение при рассеянном излучении, в – случайное совпадение.

Для ПЭТ диагностики важны «истинные» совпадения, при которых происходит одновременная регистрация двумя детекторами γ -квантов, относящихся к одному событию распада ядра (рис. 25). Однако, наряду с такими совпадениями, возможны совпадения, вызванные попаданием в детекторы рассеянных γ -квантов, когда один или более фотонов от одного события распада рассеиваются и одновременно детектируются. Кроме того, возможно одновременное детектирование излучения от нескольких событий распада.

При количественной обработке ПЭТ-изображения необходимо учитывать неоднородность поглощения излучения при его выходе из тела пациента. Пусть I_0 – интенсивность образования фотонов (фотон/с), тогда поток на выходе из тела описывается формулой:

$$I(x') = I_0 e^{-\int_0^{x'} \mu(x) dx} \quad (1)$$

или в терминах вероятности

$$P_1(x') = \frac{I_1(x')}{I_0} = e^{-\int_0^{x'} \mu(x) dx} \quad (2)$$

где P_1 – вероятность того, что фотон, испущенный в точке $x=x'$, будет зарегистрирован в точке $x=0$.

Пусть далее пара фотонов регистрируется детектором 1, расположенным при $x=0$, и детектором 2 – в точке $x=a$. Вероятность попадания фотона во второй детектор

$$P_2(x') = \frac{I_2(x')}{I_0} e^{-\int_x^{x'} \mu(x) dx} \quad (3)$$

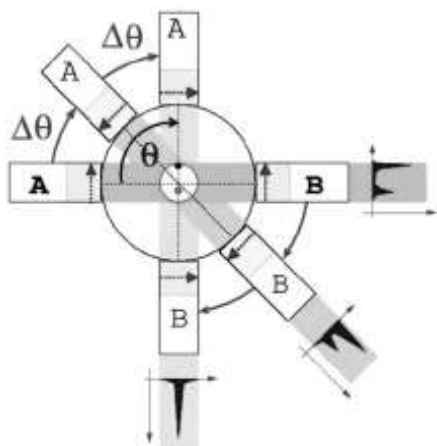
Вероятность того, что одновременно сработают оба детектора:

$$P(x') = P_1(x') \cdot P_2(a - x') = e^{-\int_0^a \mu(x) dx} \quad (4)$$

Таким образом, в схеме совпадений поглощение излучения определяется параметром:

$$M(x') = \int_0^a \mu(x) dx \quad (5)$$

Рис. 26. Схема пошаговой томографии объекта, содержащего два точечных источника излучения различной активности.



Функция $\mu(x)$ зависит от физических свойств среды (средний атомный номер и плотность) и от энергии фотона. Для воды и 0,511 МэВ фотонов $\mu=0,09695 \text{ см}^{-1}$, а

слой половинного поглощения излучения 7,15 см. Линию отклика (*LOR*) можно скорректировать на эффекты поглощения, измерив линейный коэффициент поглощения излучения на каком-либо участке исследуемого тела. Обычно это делают с помощью внешнего источника γ -излучения, например, вращая прутки ^{68}Ge вокруг тела пациента (до и после ПЭТ) и анализируя получаемые двумерные изображения. Результатом такого трансмиссионного сканирования является изображение распределения плотно-

сти тканей, учитываемое при дальнейшей реконструкции ПЭТ-изображения.

Обработку результатов сканирования на ПЭТ-аппаратуре начинают со сбора данных и передачи информации в компьютер.

Для получения изображения хорошего качества проводят корректировку зарегистрированного излучения, заключающуюся в учёте уменьшения числа совпадений, возникающего из-за поглощения части γ -квантов и неравномерности распределения плотности тканей тела. Это осуществляется при помощи вышеупомянутого трансмиссионного сканирования.

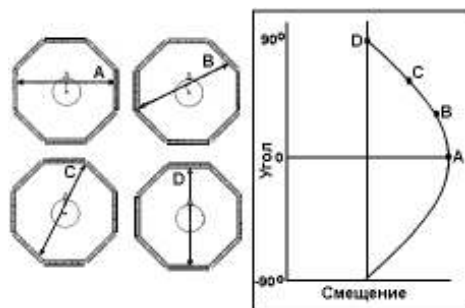


Рис. 27. Схема построения синогаммы в ПЭТ.

После коррекции данных и подавления шумов приступают к построению набора проекций и сборке их в синогамму. Задача состоит в расчёте трёхмерного распределения зонда (R^3) по его проекциям (R^2). Математический аппарат решения таких задач обычно базируется на преобразовании Радона (как, впрочем, любая томография, включая рентгеновскую КТ и ОФЭТ). В случае функции на R^2 преобразование Радона представляет собой график линейного интеграла от этой функции (два параметра) построенной на некоторой линии (один параметр).

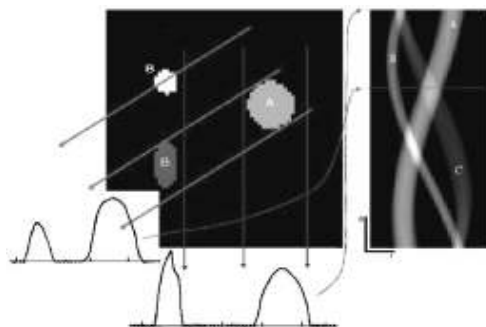


Рис. 28. Сборка проекций (три источника излучения различной активности) в синогамму.

Схема построения проекций представлена на рис. 26 и 27. В ПЭТ график суммы серий всех линий совпадений (LOR) проходящих под определённым углом называется проекцией. Проекция строится по LOR , проходящих под разными углами к источникам излучения. Каждый пиксель вдоль строчки представляет собой сумму всех событий регистрации аннигиляции произошедших вдоль соответствующей LOR . Данные по каждой проекции подвергаются преобразованию Радона и превращаются в синогамму. Каждая строчка в синограмме представляет собой проекцию данного среза вдоль угла связанного с этой строчкой. Данные для всех проекций, полученных под различными углами, в компьютере хранятся в виде матрицы синогаммы.

На рис. 27 в качестве примера представлена схема построения синогаммы для излучающей сферы. Рис. 28 иллюстрирует более сложную ситуацию – построение синогаммы от четырёх источников излучения разной формы и активности. Объект сложной формы покрывает множество пикселей, так что синограмма состоит из многократно перекрывшихся синусоид. Синограмма среза ПЭТ через мозг и соответствующая поперечная реконструкция показаны на рис. 29.

Прямое двумерное преобразование Радона для ПЭТ от функции двух переменных $f(x,y)$ состоит в её интегрировании вдоль прямых – линий совпадений:

$$R(f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^{\pi} f(x,y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - s) dx dy \tag{6}$$



Рис. 29. Изображение в ПЭТ мозга и его синограмма.

Таким образом, преобразование Радона собирает линейные интегралы поперёк объекта, снятые под различными углами.

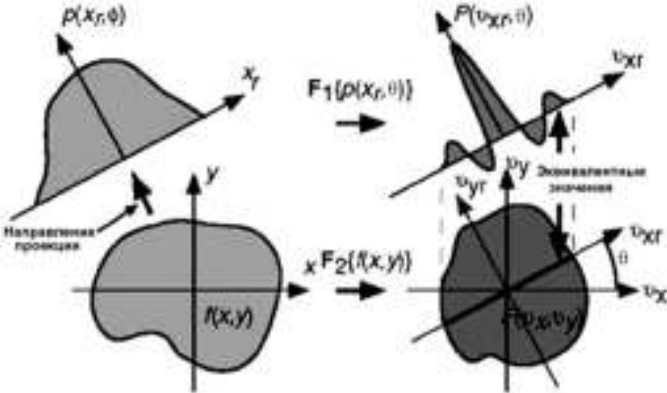


Рис. 30. Двумерная теорема центрального среза, демонстрирующая эквивалентность между одномерным фурье-преобразованием проекции снятой под определенным углом θ и центральным поперечным сечением снятой под тем же углом в виде двумерного преобразования Фурье объекта.

Восстановление изображения по синограмме производится при помощи обратного преобразования Радона. Основной теоремой, на которой основывается традиционный алгоритм, является теорема центрального среза (теорема о проекционном срезе, *Central Slice Theorem*), которая утверждает, что одномерное преобразование Фурье равно двумерному фурье-преобразованию первоначального изображения, осуществленному по линии, проходящей через центр образца (начало координат) под углом θ .

Рис. 29 и 30 поясняют применение теоремы центрального среза в алгоритме обратного преобразования Радона.

Теорема о проекционном срезе: спектр Фурье проекции, полученной под углом θ , является сечением двумерного преобразования Фурье неизвестной функции вдоль линии, проходящей через начало координат и составляющей угол θ с осью абсцисс. Значение нескольких проекций объекта обеспечивает значение преобразований Фурье вдоль выбранных радиальных линий в Фурье-плоскости. Поэтому задача восстановления эквивалентна задаче интерполяции преобразования Фурье в целом на основе этих радиальных сечений. Используя теорему о проекционном срезе, можно непосредственно вывести формулу обращения Радона.

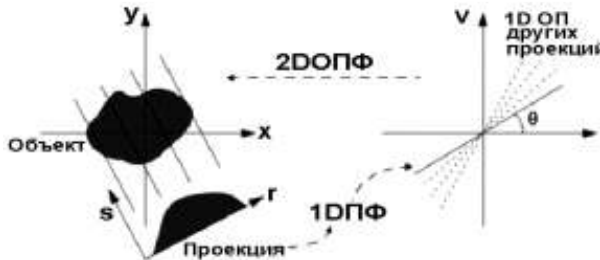


Рис. 31. К выводу теоремы центрального среза: ПФ – прямое преобразование Фурье; ОПФ – обратное преобразование Фурье.

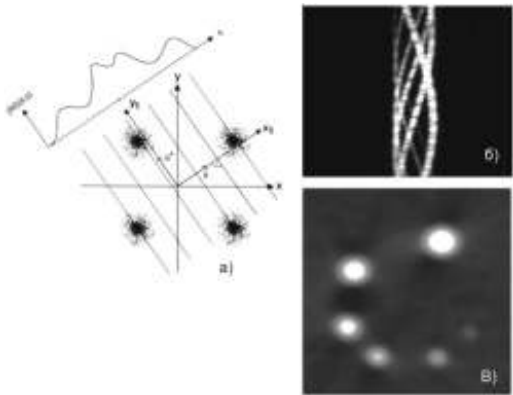


Рис. 32. Модельный пример обработки результатов ПЭТ (четыре источника излучения одинаковой активности): а – источники и их проекция, б – синোগрамма, в – восстановленное изображение.

На рис. 31 и 32 представлены модельные примеры, иллюстрирующие применение прямого и обратного преобразования Фурье в прямом и обратном преобразовании Радона.

С учётом теоремы центрального среза обратное преобразование Радона принимает вид:

$$f(x,y)=\int_{-\infty}^{\infty}\int_0^{\pi}R(s,\theta)e^{2i\pi s(x\cos\theta+y\sin\theta)}|s|ds \tag{7}$$

Напомним, что обратное 2D преобразование Фурье выражается в полярных координатах ω и θ в частотной плоскости ($u=\omega\cos\theta, v=\omega\sin\theta$):

$$f(x,y)=\int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty}F(u,v)e^{i2\pi(xu+yv)}dudv=\int_0^{\pi}[M(\omega,\theta)\omega]e^{j2\pi\omega(x\cos\theta+y\sin\theta)}d\omega d\theta, \tag{8}$$

где $M(\omega, \theta)$ – 1D прямое преобразование Фурье измеренного профиля проекции $m(s, \theta)$. Множитель $|\omega|$ служит в качестве линейного фильтра применённого к каждому профилю проекции в частотной плоскости.

Существует два подхода к получению восстановленного изображения: аналитический и итерационный. В основе аналитического подхода лежит двумерное восстановление Фурье. К этому подходу относятся такие методы, как метод обратного проецирования, обратная фильтрация свёртки и метод вейвлет-фильтрации. Большое значение при реализации методов обратного проецирования и метода фильтрации свёрткой имеет взаимосвязь преобразований Радона и Фурье, которая выражается теоремой о проекциях и сечениях. Достоинством аналитических методов является возможность оценки детальности получаемого изображения и небольшой объём вычислений. Недостатки связаны с неустойчивостью метода к помехам и с трудностью учёта априорных сведений о получаемом изображении. К помехам наиболее устойчив метод с использованием вейвлет-преобразований, но объём вычислений в нём большой.

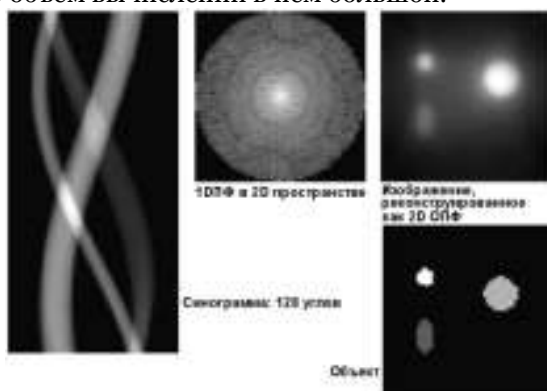
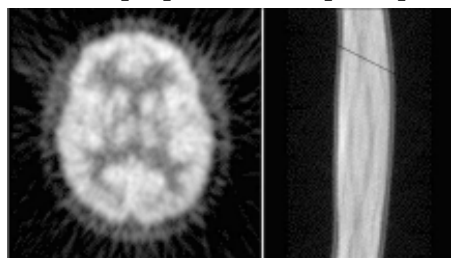


Рис. 33. 128 проекций, реконструированных простым методом Фурье.

После завершения процесса получения изображения по накопленным для каждой пары датчиков одного или двух смежных колец проекционным суммам, т.е. числу зарегистрированных в процессе сканирования γ -квантов строится синограмма, которая путём обратного преобразования Радона превращается в трёхмерное изображение, представляемое на экране дисплея. Это изображение обрабатывается с целью улучшения его качества. Анализ изображения начинается с выявления различных артефактов.



Это изображение обрабатывается с целью улучшения его качества. Анализ изображения начинается с выявления различных артефактов.

Рис. 34. Рябь на изображении и наклонная линия на синограмме, связанные с отказом детектора.

Артефакты в ПЭТ обусловлены такими причинами, как движение пациента во время исследования, загрязнение в районе места инъекции, ослабление излучения, помехи и погрешности, мышечные артефакты распределения РФП. У некоторых больных, которые находятся в состоянии стресса или нервничают во время исследования, возможен аномальный захват РФП мышечной тканью (группы мышц шеи, плечевого пояса и ко-

нечностей). Пациенты сильно худеют непосредственно в процессе диагностики.

Зарегистрированное парой детекторов событие совпадения отсортировывается в синограмму. Если рассматривать линии совпадения, параллельные при определенном угле, то формируется одна проекция обзора. Она заносится в синограмму в виде одного ряда. Если рассмотреть другой набор параллельных линий совпадений при другом угле, то они сортируются в другой ряд синограммы. Все ряды в синограмме являются проекциями обзора при разных углах. Если рассмотреть все линии совпадения для отдельного детектора, то получится расходящийся пучок. Это приводит к тому, что на синограмму данные заносятся вдоль наклонных линий. В зависимости от положения детектора эти линии могут иметь положительный или отрицательный наклон.

Из артефактов, обусловленных аппаратным обеспечением, на синограммах чаще всего отмечается артефакт, вызванный отказом в системе детекторов или системе последующей сортировки. Артефакт от отказа детектора создаёт на изображении веерообразную рябь, которая соответствует расходящемуся пучку линий совпадений, которую формирует пара детекторов. На синограмме отказ одного детектора отражается как одна наклонная линия. Отказ группы детекторов отразится на синограмме в виде широкой наклонной полосы. Интенсивность артефакта зависит от количества детекторов в одном кольце системы.

Детекторы позитронно-эмиссионных томографов обычно группируются в корзины. Поток данных от детекторов корзины обычно управляет корзиновый контроллер. Если контроллер отказывает, затрагивается большое число детекторов, что также отразится на синограмме в виде широкой полосы.

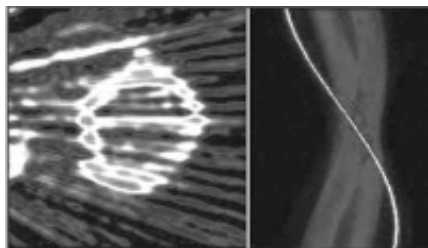


Рис. 35. Искажение изображения из-за присутствия области с аномально высокой активностью.

После регистрации события совпадения сканером, оно отсортировывается и считается в гистограммную память. Ошибки в сортировщике – один из источников артефактов в ПЭТ.

Проблемы такого рода возникают, когда одна или более ячейки памяти не обнуляются правильным образом и заполнены ошибочным числом событий. На синограмме это отображается в виде одного или множества горячих пятен. После реконструкции данных эти горячие пятна преобразуются в одиночные полосы на изображении. Эти артефакты могут быть убраны вручную. Визуальная проверка полученных синограмм обычно позволяет обнаружить любой тип аппаратной неисправности.

Артефакты часто являются следствием движений пациента. Эти артефакты могут проявляться простой потерей в разрешении, но могут принимать формы, похожие на патологические изменения. Несмотря на то, что большинство современных ПЭТ томографов обеспечивают фиксацию пациента для предотвращения движений, полностью избавиться от таких артефактов не удаётся. Вторая категория артефактов – следствие неис-

правности гентри. Эти неисправности включают ошибки в перемещении деки стола и прочие неточности двигающихся частей системы гентри.

В исследованиях головного мозга, артефакты вызванные движениями пациента приводят к потере пространственного разрешения. Последствия движений пациента могут быть снижены путём сбора данных в динамической последовательности. После проведения исследования, динамические изображения просматривают в видеорежиме для определения двигался ли пациент во время сбора информации или нет. Если пациент двигался, то для суммирования и формирования конечных изображений отбираются только те кадры, на которых пациент лежит неподвижно.

Кардиоисследование с [^{18}F]ФДГ является иллюстрацией артефакта, возникшего из-за наличия в теле пациента источника излучения аномально высокой активности. Этот артефакт отражается на изображении в виде ряда полос (рис. 35), которые похожи на веерообразные артефакты, вызванные отказом детектора. Однако, синограмма (справа) не говорит ни о каком повреждении детектора. Синусоидальная кривая высокой интенсивности, проходящая через всю синограмму означает, что в поле обзора присутствует область с очень высоким накоплением РФП. Возможный способ спасения данных состоит в кашировании ещё до начала реконструкции области высокой интенсивности в синограмме. Хотя такой способ удаляет артефактные полосы, количественная информация частично теряется.

Некоторые ошибки в интерпретации изображений связаны с тем, что иногда вводятся неправильные параметры обработки (отсутствие коррекции ослабления, неправильный фильтр реконструкции и т.д.). Так как большинство стадий обработки требует минимального участия оператора, эти типы артефактов встречаются редко. Единственный этап обработки, требующий существенного вмешательства оператора, – определение эллипса головы при исследованиях мозга. Смещение эллипса ослабления приводит к асимметрии в росте активности, что может быть интерпретировано как патологическое изменение. К ошибкам приводит и неправильный выбор коэффициента ослабления излучения или фактора накопления.

Для обработки и интерпретации результатов медицинской томографии разработаны специальные пакеты прикладных программ вычислительной томографии (например, пакет *TOPAS-VICRO*). Подавление шума с их помощью производится различными математическими.

16.5 Кинетические исследования

Кинетическое сканирование представляет собой измерение во времени накопления РФП в зоне интереса.

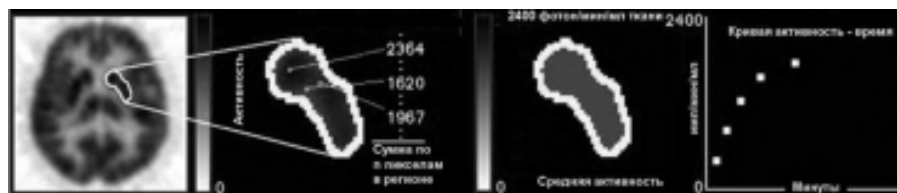


Рис. 36. Визуализация опухоли мозга и кинетическая кривая (активность-время) накопления РФП в опухоли РФП.

Помимо изображения распределения РФП в диагностируемой области ПЭТ проводит последовательную «фотосъёмку» процессов перемещения РФП по организму, накопления и вывода из изучаемого органа. Получаемые по серии фотоснимков одного объекта кинетические кривые активность-время обрабатывают в рамках различных математических моделей. Рассчитанные кинетические параметры дают важную информацию о функционировании того или иного органа, новообразования или организма в целом. Другой способ исследования физиологических характеристик основан на периодическом отборе проб биологической жидкости (например, крови) и измерении её активности. При этом динамика изменения активности в зоне интереса контролируется методом ПЭТ.

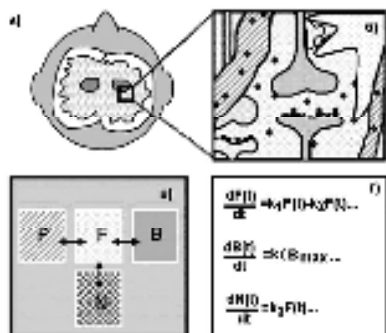


Рис. 37. Схема математического моделирования связанных ячеек применительно к ПЭТ-изображению: а – выделение области интереса на изображении; б – строение выбранной области и возможные состояния РФП в нём; в – дальнейшая абстракция состояний лиганда – представление их виде ячеек, между которыми происходит обмен состояниями трассера; г – запись баланса масс в каждой ячейке в виде обыкновенного дифференциального уравнения.

В ходе обработки кинетических данных строят отдельно кинетическую кривую накопления препарата в зоне интереса, а отдельно – кривую накопления ПФП в окружающей ткани.

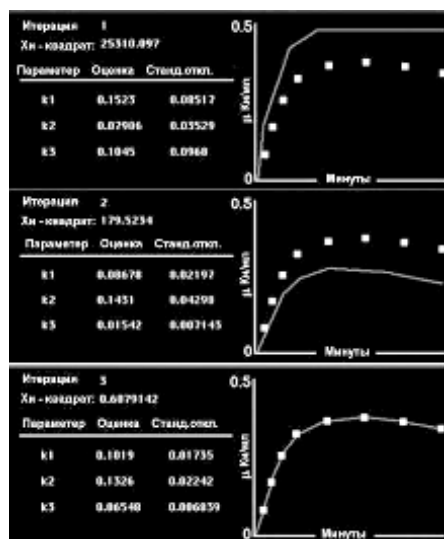


Рис. 38. Подгонка экспериментальных кривых методом наименьших квадратов (МНК). Экспериментальные данные – временное изменение активности артериальной плазмы отбираемой в ходе ПЭТ. Подгонка позволяет рассчитать параметры модели (биохимические или физиологические): константы скорости процесса, скорость потока крови, плотность рецепторов и др.

На обработку поступает нормированная кривая – отношение активности в интересующей области к средней активности во всём исследуемом регионе. Рис. 38 демонстрирует итерации при подгонке методом наименьших квадратов теоретических кинетических кривых, рассчитанных в рамках той или иной модели, к экспериментальной (модельная кривая накопления РФП в зоне интереса).

Меченные позитронными излучателями соединения используют для изучения метаболизма и физиологической активности в тканях. На рис. 39 представлено использование фтордезоксиглюкозы (метка ^{18}F) для изучения метаболизма глюкозы.

Сравнение данных ПЭТ с результатами других методов затруднено. Обычно ни картину распределения активности, ни среднее значение активности в зоне интереса, ни кривую активность-время в ней, полученные в методе ПЭТ, нельзя непосредственно сравнить с количественными результатами другого вида исследования.

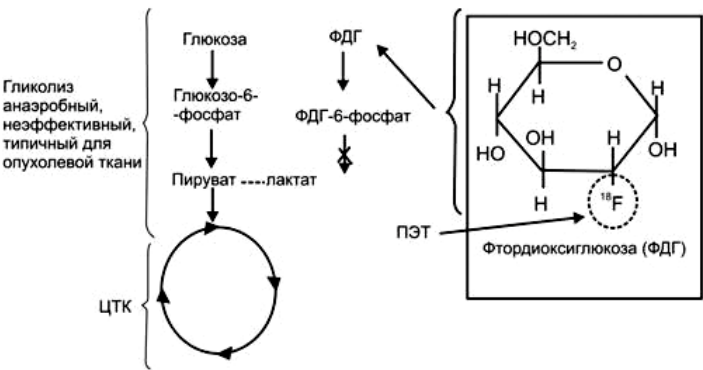


Рис. 39. Изучение метаболизма глюкозы с использованием метки: фтордезоксиглюкозы (с радиоактивным фтором). ЦТК – цикл трикарбоновых кислот (*цикл Кребса, цитратный цикл*), [18F]ФДГ-6-PO₄ – хороший маркер для оценки метаболизма глюкозы.

Однако подгонка теоретической кинетической кривой к экспериментальным зависимостям выдаёт результат (значения параметров), который легко сравним с результатами других видов исследований. Например, региональную оценку кровотока, полученную ПЭТ, можно сравнить с оценками кровотока от исследования однофотонной томографии.

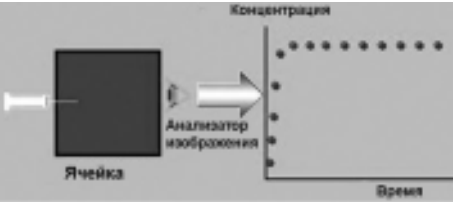


Рис. 40. Модель одиночной ячейки.

ПЭТ, представляющий собой набор дифференциальных уравнений, описывающих физиологические процессы в организме и в отдельных его органах. Создание эффективного набора моделей функционирования биохимических систем представляет собой сложную проблему. Решение такой задачи требует обширных физиологических исследований. Некоторые модели весьма громоздки и приводят к трудоёмким вычислениям. Поэтому широко распространено использование простых моделей, сильно упрощающих реальный процесс, но всё же правильно отражающих его основные особенности.



Рис. 41. Двухъячеечная модель тела человека.

При моделировании ор-

ганизм представляют в виде набора ячеек, образующих последовательные и параллельные цепочки, между которыми осуществляются процессы массообмена. Ячейки связаны транспортными путями в сеть. Модели рассматривают ячейки полного перемешивания или полного вытеснения, в которых происходят процессы, описываемые кинетикой химической реакцией 1-го или 2-го порядка (обратимой или необратимой). При адекватной подгонке модели удаётся определить механизм физиологического процесса, найти вклады различных элементарных стадий в суммарный процесс, рассчитать константы скоростей реакций и их ошибки.

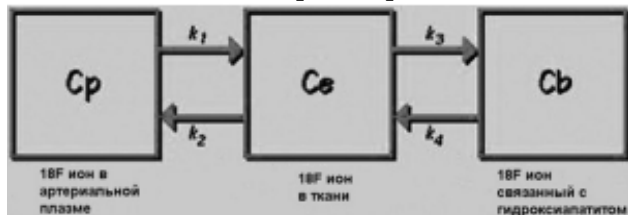


Рис. 42. Ячеечная модель для фтор-ионов. Здесь Cp, Ce и Cb – концентрации (активности) РФП в артериальной плазме крови, в ткани и костях (в гидроксиапатите).

Естественно, математические модели сильно зависят от типа ПЭТ трассера (зонда), поскольку от химической формы зонда зависит набор физиологических и математических моделей. Модели строятся для меченого ацетата, аммония, оксида углерода, кислорода, воды, иона фтора, меченой органики.

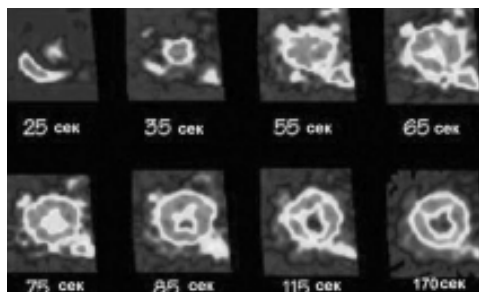


Рис. 43. Пример последовательного получения ПЭТ-изображений зоны интереса. Динамика изменения пространственной концентрации меченого аммиака в теле собаки.

В одноструйной модели предполагается, что небольшая порция химически инертного вещества вводится в объём (например, в тело человека), в котором он мгновенно смешивается с циркулирующей там жидкостью (например, кровью). Тогда в процессе ПЭТ концентрация зонда в ячейке будет возрастать, и стремиться к постоянному значению. Однако, если трассер способен проникать через стенки капилляров и попадать в ткань тела, то концентрация РФП после некоторого роста, достигнет максимального значения, после чего начнёт уменьшаться. В целом кривая имеет форму пика с «хвостом» при больших временах.

В первом приближении, человеческое тело можно рассматривать как последовательную двухячеечную систему, состоящую из ячейки плазмы и следующей за ней ячейки ткани. Тогда концентрация введённого в кровь РФП сначала достигнет максимума в плазме, а уже затем – в ткани. Кинетическая кривая РФП в крови будет иметь форму пика, с последующим снижением до постоянного (ненулевого) значения, а кинетическая кривая для РФП в ткани будет регистрировать рост количества РФП от нуля до постоянного значения.

В качестве более сложного примера на рис. 42 представлена трёхячеечная кинетическая модель для РФП ФДГ, используемая при изучении метаболизма глюкозы в скелете человека. После введения в кровь, ФДГ

мигрирует в костные ткани, где трансформируется в ФДГ-6-фосфат (ФДГ-6-Р).

Результаты, полученные путем анализа зон интереса на динамических изображениях, могут быть отображены в виде кривой зависимости активности от времени для тканей.

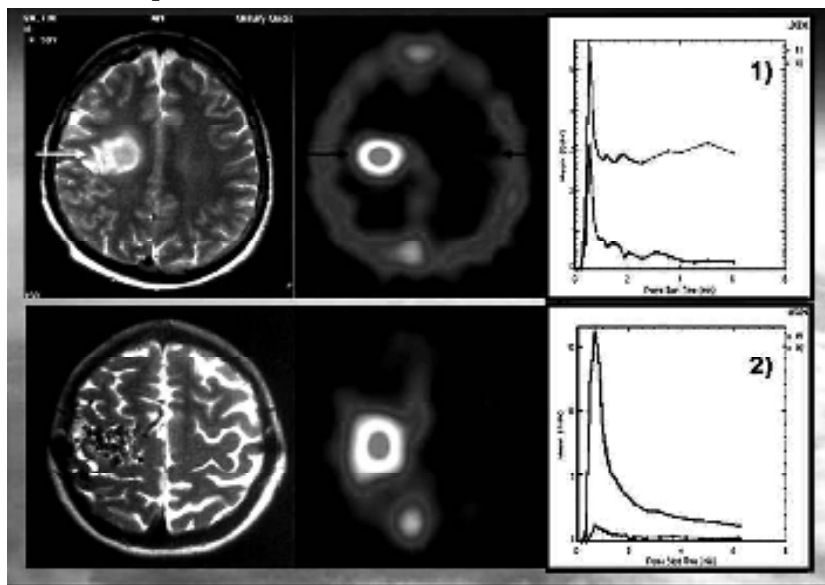


Рис. 44. Результаты ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом у пациентов с объёмными образования головного мозга: 1 – мультиформная глиобластома правой теменной доли; 2- артерио-венозная мультиформация правой теменной доли.

16.6 Клиническое применение ПЭТ

Позитронно-эмиссионная томография расширила область познания биохимических основ нормального и патологического функционирования биологических систем внутри организма.

Возможности ПЭТ велики, поскольку в основе функционирования тканей лежат биохимические процессы, а заболевания являются результатами нарушений в химических системах организма, которые вызываются вирусами, бактериями, генетическими нарушениями, лекарственными препаратами, факторами окружающей среды, старением и поведением человека. Поэтому наиболее избирательной является терапия, выбранная на основании данных исследования нарушений химических процессов, лежащих в основе заболеваний.

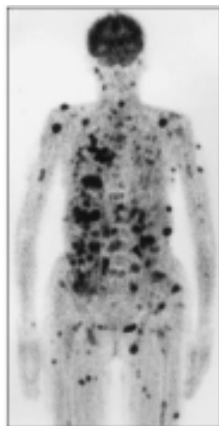


Рис. 45. Позитронно-эмиссионная томография пациента с множественными метастазами рака щитовидной железы.

ПЭТ применяют для диагностики таких заболеваний как опухоли головы, шеи и щитовидной железы; рак лёгкого, молочной железы, пищевода, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, неходжкинская лимфома, меланома, опухоли костей, моче-

половой системы, головного мозга, эпилепсия, деменции и т.п.

ПЭТ позволяет осуществлять раннюю диагностику сложных заболеваний; оценивать функциональное состояние и жизнеспособность органов и тканей; осуществлять раннюю диагностику метастазирования и генерализации патологического процесса в онкологии; на порядок снизить дозовые нагрузки на пациента при исследованиях; оперативно оценивать эффективность медикаментозной, лучевой и химиотерапии, выбирать наиболее эффективную тактику лечения.

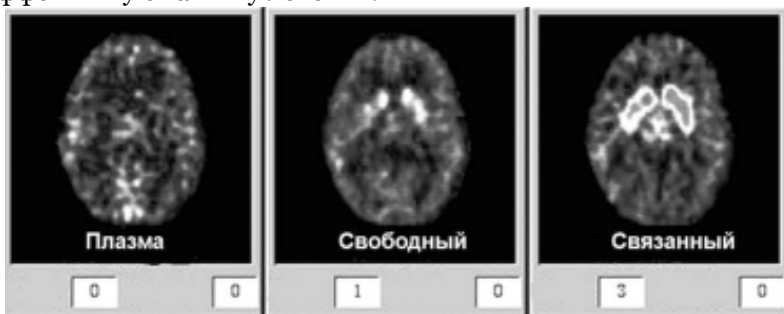


Рис. 46. Динамика пространственного изменения концентрации РФП в сосудах головного мозга.

В основном ПЭТ применяется для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей. Опухолевые ткани чётко видны на ПЭТ томограммах, в отличие от компьютерных. При ПЭТ всего тела можно определить область тканей распространённость опухолевого поражения одного органа или системное поражение с наличием метастазов. Эти данные позволяют выбрать оптимальный метод лечения рака – химиотерапия, облучение или хирургическое лечение.

Показаниями для проведения ПЭТ в онкологии является диагностика впервые возникших опухолей, в том числе дифференциация доброкачественных опухолей от злокачественных; определение стадии заболевания, включая выявление отдаленных метастазов; оценка эффективности лечения и рецидива заболевания. Обычно ПЭТ способна выявить очаги поражения размером не менее 7 мм, иногда – 3÷4 мм. Стандартные уровни накопления изотопа (*SUV (standardized uptake value)* – отношение захвата опухолью изотопа к введенной активности) помогают в различении злокачественных и доброкачественных опухолей (для злокачественных опухолей $SUV > 2,5$). ПЭТ позволяет поставить диагноз болезни Альцгеймера за 3 года до начала проявления клинических симптомов.

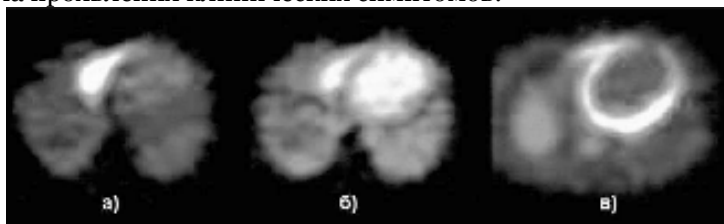


Рис. 47. Динамика изменения распределения активности ^{13}N -аммиака в сердце и легких.

ПЭТ применяется для измерения кровотока по коронарным артериям и выявления ишемической болезни сердца. С помощью ПЭТ в постинфарктном периоде отличают плохо сокращающиеся, но живые участки миокарда (которые ещё могут восстановиться) от необратимых изменений в виде рубцов. Комбинацию ПЭТ и перфузионного исследования используют для оценки показаний к операции шунтирования сосудов сердца.

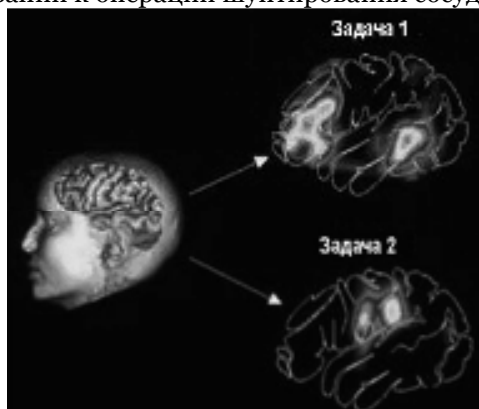


Рис. 48. При решении разных задач активируются разные участки мозга.

В неврологии ПЭТ выявляет функциональные изменения головного мозга при сосудистых заболеваниях. ПЭТ позволяет получать функциональные изображения, отражающие процессы жизнедеятельности головного мозга на молекулярном уровне. Поэтому метод используется при изучении деятельности мозга, лежащей в основе человеческого создания, для исследования мозговой организации внимания, эмоций, мышления, творчества, интеллекта, способности ориентироваться, т.е. всех аспектов деятельности мозга. Исследования проводятся путём измерения распределение потока крови в мозге. Затем с помощью кодируемых цветом изображений можно наблюдать, какие участки мозга активизированы во время некоторых действий. Например, когда человек говорит, правое полушарие мозга «светится».

ПЭТ использует 5-гидрокситриптофан, являющийся предшественником серотрина, меченный ^{11}C . Нейтроэндокринные опухоли характеризуются повышенным захватом этого соединения и включением его в обменные процессы. Хорошие результаты получены с ^{68}Ga -октреотидом.

17. РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Радионуклидная терапия – активно развивающееся направление ядерной медицины. При борьбе со злокачественными новообразованиями используют методы адресной доставки лекарственного средства, содержащего радионуклид, к пораженному органу. Данная технология позволила перейти от облучения всего тела к избирательному уничтожению опухолей.

В этой главе будут рассмотрены основные направления радионуклидной, радиоиммунной и прицельной (таргетной) терапии, приведены ядерно-физические и физиологические свойства терапевтических радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе и даны некоторые примеры использования методов радионуклидной терапии в онкологии.

17.1 Методы радионуклидной терапии

На стыке двух разделов медицинской радиологии – лучевой терапии и ядерной медицины – находится радионуклидная терапия (РНТ), одна из медицинских технологий, применяемых в таких разделах клинической медицины, как онкология и эндокринология.

Радионуклидная терапия (*open sources therapy, OST, терапия открытыми источниками*) – способ лечения различных заболеваний путём введения в организм больного различных терапевтических РФП, которые, накапливаясь в патологическом очаге в организме, например, в злокачественной опухоли, испускают излучение с коротким пробегом, разрушающее повреждённую ткань.

Эндорадионуклидная терапия (*Endoradionuclide therapy, ERT, англ. targeted прицельная, мишенная, таргетная радиотерапия*) – метод радионуклидной терапии, в котором для доставки радиоактивных изотопов к определённому органу используются биохимические пути.

Перспективы радионуклидной терапии определяются успехами радиохимии, биохимии, биотехнологии, иммунологии, онкологии, патологии, гематологии, радиационной физики и химии. Среди этих наук критичными являются достижения радиохимии, так как выбор радионуклида и метода синтеза меченого соединения столь же важен, как и выбор молекулы-носителя. Радиохимикам при разработке эффективных методов введения радиоактивного изотопа в конкретный белок или пептид приходится учитывать всё разнообразие биологических и фармакологических факторов. Эти факторы определяют выбор как наиболее подходящих радионуклидов для терапевтического применения и величин их удельной активности, так и молекул, способных доставить РФП к злокачественным опухолям и создать там высокие локальные дозы, не задевая здоровые ткани.

Современное использование радиоизотопов для терапии раковых опухолей основано на возможности доставки РФП непосредственно к раковым клеткам (мишенная терапия/*targeted therapy*). Это обеспечивается соединением радионуклида с моноклональными антителами или пептидами, которые затем избирательно доставляются непосредственно к раковым клеткам. При этом испускаемое корпускулярное излучение должно характеризоваться высоким значением линейной передачи энергии, чтобы, благодаря короткому пробегу в тканях и высокому значению относительной биологической эффективности, высокоэнергетические частицы, образующиеся при распаде радионуклида, могли активно разрушать раковые клетки, не затрагивая здоровые. Желательно, чтобы радиоактивные изотопы

испускали либо α -частицы (мишенная альфа-терапия (МАТ) – обычно используется для лечения рака крови, меланомы и для уничтожения микрометастаз), либо β -частицы (радиоизотопная терапия больших опухолей), либо оже-электроны и электроны конверсии (борьба с микрометастазами).

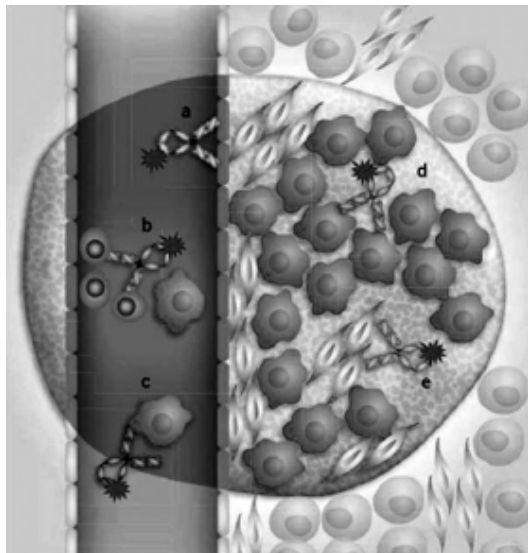


Рис. 1. Схема выбора потенциальных мишеней для радионуклидной терапии в онкологии (первичные опухоли и метастазы). РФП (например, моноклональные антитела) можно использовать для атаки на кровеносные сосуды, ведущие к опухоли (a), на лимфоциты, присутствующие в потоке крови (b), на рецепторы рассеянных клеток от солидной опухоли (c) или на клетки, имеющие сформированные метастазы (d). Целевыми объектами могут быть также стволовые клетки и матричные компоненты в опухоли (e). Звездами обозначены радионуклиды, прикрепленные к антителам, специфическим к различным типам клеток злокачественной опухоли.

В онкологии существуют различные объекты, к которым применимы методы радионуклидной терапии (рис. 1), главными из них являются рассеянные (одиночные) раковые клетки, метастазы и небольшие злокачественные опухоли.

В настоящее время радионуклидная терапия рассматривается как метод уничтожения блуждающих по организму раковых клеток и небольших по размерам метастаз. С большими опухолями и метастазами борются хирургическими способами, внешним облучением или химиотерапией, и только оставшиеся после таких воздействий одиночные клетки опухолей «добивают» методами радионуклидной терапии.

Большие надежды возлагают на РФП «двойного действия», которые не только доставляют терапевтически активные радионуклиды в опухоли, но одновременно повышают радиочувствительность раковых клеток, блокируя реакции восстановления поврежденных радиацией молекул ДНК, вовлеченных в онкологический процесс. Часто носителями источника излучения выступают молекулы, используемые как фармпрепараты в химиотерапии рака.

При радионуклидной терапии РФП вводят в тело пациента внутривенной инъекцией в жидкой или агрегатной форме, как компонент пищи, путём ингаляции в виде газа или аэрозоля, или инъекцией микрокапсулированного радионуклида. Некоторые методы требуют мечення радионуклидами собственных кровяных клеток пациента (лейкоцитов и красных кровяных клеток). Процедура РНТ реализуется в двух режимах: 1) госпитализация больных в «активные» палаты» с пребыванием в них на закрытом режиме в течение определённого времени; 2) амбулаторный режим, когда пациента не госпитализируют, а после введения РФП сразу или после непродолжительной выдержки в отделении РНТ отпускают домой.

К преимуществам РНТ относится избирательность повреждения опухоли или патологического очага при высокой толерантности нормальных биологических тканей; возможность формирования в патологических очагах больших поглощённых доз (до 1000 Гр); хорошая переносимость процедуры терапии, незначительные побочные эффекты; относительно короткое время госпитализации; возможность использования для лечения тяжелобольных.

У радионуклидной терапии есть и недостатки. Это вид лечения может вызывать немедленные осложнения (локальное распухание, боли, расстройство желудочно-кишечного тракта, лёгочная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые проблемы), последующие осложнения (уменьшенная функциональная активность облучённого органа, генетические отклонения (изменение кариотипа, т.е. количества и вида хромосом в ядре в эукариотической клетке, канцерогенность (возможность возникновения вторичных раков), а также отдалённые последствия (например, фиброзис лёгкого). Поэтому использовать РНТ нужно только в случае крайней необходимости. Обычно радиотерапия применяется после хирургического вмешательства для удаления злокачественных клеток.

В отличие от закрытых радионуклидных источников, используемых в традиционной лучевой терапии, РФП для РНТ представляют собой открытые источники излучения со специфическими особенностями их технического обеспечения и клинического использования.

Как уже упоминалось в предыдущих главах, лучевая диагностика и терапия основаны на использовании жёсткого излучения: рентгеновского и γ *standardized uptake value*- стандартный уровень накопления -излучения, нейтронов, протонов и ионов, ускоренных до высоких энергий. Радионуклидная терапия то же базируется на изотопных источниках, но источниках мягкого корпускулярного излучения с небольшим пробегом в биологической ткани и с высокой ЛПЭ. Сюда относятся β -излучатели, излучатели оже-электронов и α -частиц. В этом смысле РНТ похожа на брахитерапию, однако существенно отличается от неё использованием открытых источников и изотопов с существенно меньшими периодами полураспада.

Если в радионуклидной диагностике стремятся вспомогательными методами повысить радиорезистентность организма и исследуемых органов, с тем, чтобы уменьшить радиационные последствия, то в радионуклидной терапии ситуация сложнее: необходимо обеспечить хорошую радиорезистентность организма в целом, но резко увеличить чувствительность к радиации злокачественных опухолей и блуждающих раковых клеток. Низкая радиорезистентность облучаемого объекта позволяет снизить

количество вводимого РФП и его удельную активность и, следовательно, уменьшить опасность переоблучения.

Радионуклидная терапия опирается на технологии подготовки РФП и медицинские технологии, включая дозиметрическое сопровождение, радиационный контроль пациентов, персонала и рабочих мест и радиоэкологическое обеспечение. Центры радионуклидной терапии подразделяются на ведущие научные центры, крупные клинические центры, специализированные клинические центры и амбулаторные центры. Помещения центров радионуклидной терапии включают блок радионуклидного обеспечения, блок радионуклидной диагностики, блок «активных» палат и блок «чистых» служебных помещений.

Техника безопасности включает контроль очаговых доз облучения, дозиметрическую аппаратуру, оснащение для работы с источниками излучения, приборы радиационного контроля. Радиоэкологическое обеспечение радионуклидной терапии состоит из системы очистки жидких радиоактивных отходов, установок для вентиляции, а также для сбора, хранения и удаления твёрдых радиоактивных отходов. Радиационно-гигиеническое обеспечение отвечает за радиационную безопасность пациентов и персонала. Требование радиационной безопасности населения предусматривает амбулаторный режим применения РФП и противоаварийную защиту.

Оценку средней поглощенной дозы в крупных солидных опухолях и в нормальных тканях проводят с помощью комплекса программ *MIRD* (Медицинская Внутренняя Радиационная Доза). Количество радионуклидов, выводимых из органа или тела, оценивают измерениями радиоактивности мочи, кала и, в некоторых случаях, измерением оставшейся радиоактивности в органе. Для каждого конкретного случая применения радионуклидной терапии требуется индивидуальное планирование лечения, чтобы избежать недо- или передозировки. Иногда, нужно получить оценки

фармакокинетики РФП, проведя испытания до начала использования больших количеств препарата.

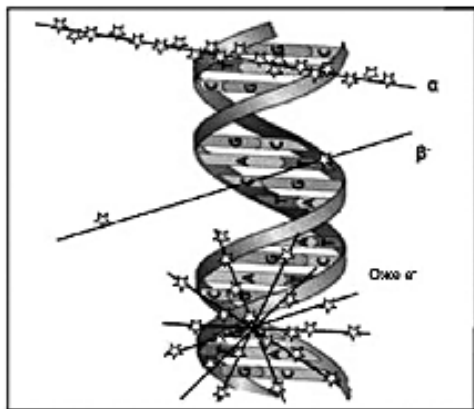


Рис. 2. Пространственная ионизация двойной спирали нуклеиновой кислоты α - и β -частицами и электронами Оже: оже-электрон создаёт в точке попадания весьма высокую плотность ионизации, так что его ЛПЭ становится сравнимой с ЛПЭ α -частиц.

К сожалению, величины поглощенных доз, необходимые для успешной радионуклидной терапии, до сих пор неизвестны, так же как дозы, не повреждающие нормальные ткани. Основные исследования радиобиологических эффектов были выполнены с использованием внешней радиации с мощностями дозы 1 Гр/мин или больше. Радионуклидная терапия выдаёт низкие мощности дозы, часто ниже 1 Гр/ч, что делает сомнительным использование в радионуклидной терапии данных, полученных при внешнем облучении.

Радиационную дозу, поглощенных рассеянными клетками злокачественных опухолей, можно оценить после измерения радиоактивности таких клеток, извлеченных из крови или добытых биопсией. Дозовые оценки на клеточном уровне получают измерением среднего количества связанного радионуклида. К сожалению, идентичные радиационные дозы, рассчитанные по *MIRD*, могут приводить к различным биологическим эффектам в зависимости от субклеточной локализации радионуклида, особенно для радионуклидов, испускающих короткопробежные частицы.

17.2 Радионуклиды и РФП для радионуклидной терапии

В радионуклидной терапии используются различные РФП, фармакокинетика которых определяет, где, когда и как долго будет происходить их накопление. РФП развивают своё действие локально, в том или ином органе, направленно облучая и тем самым уничтожая злокачественные ткани.

Условием успешной радионуклидной терапии является обеспечение высокой локальной радиационной дозы в опухолевых клетках при низкой дозе в здоровых тканях. Это обуславливает основное требование к радионуклиду: энергия, испускаемая при его распаде, должна быть поглощена локально, а облучение всего органа должно быть минимальным.

РФП для радионуклидной терапии метятся сравнительно короткоживущими радионуклидами, которые выбираются с учётом их ядерно-физических, физических, химических и биологических свойств. Выбор радионуклида определяется такими факторами, как тип распада, период полураспада, энергия излучения (т.е. величина пробега частиц в ткани, ЛПЭ и относительная биологическая эффективность, ОБЭ), удельная активность, природная распространенность материнского нуклида, радиохимическая чистота. Учитывается и склонность выбранного изотопа отделяться *in vivo* от молекулы-носителя. Радионуклид должен испускать корпускулярную радиацию (отношение непроникающей радиации к проникающей должно быть большим). Материнский изотоп, из которого получают радионуклид, должен быть стабильным, а дочерний – короткоживущим. Изотопы для эндотерапии должны обладать требуемой биохимической реактивностью.

В РНТ используются изотопы, претерпевающие α - или β -распад. β^+ -излучающие радионуклиды применяются в РНТ в ПЭТ для контроля за перемещением и локализацией РФП, меченного одновременно и β^- и β^+ -излучателями, но в последнее время появились β^+ -РФП, предназначенные именно для терапии. Наиболее перспективными считаются радионуклиды, испускающие электроны Оже, электроны конверсии или претерпевающие переход Костера-Кронига.

Интенсивное испускание изотопом высокоэнергетического γ -излучения нежелательно, поскольку оно приводит к облучению всего тела, однако низкоэнергетическое фотонное излучение (100÷200 кэВ) полезно, т.к. его можно использовать для создания изображений, проведения дозиметрии и контроля за ходом лечения. Периоды полураспада должны составлять от 6 час до 14 дней, в зависимости от фармакокинетики *in vivo* РФП. Время полураспада радионуклида, с одной стороны, должно быть достаточно большим для его производства, транспортировки и превраще-

ния в требуемую фармацевтическую форму, а с другой стороны, оно должно быть относительно коротким, чтобы минимизировать риск токсического воздействия препарата; необходимо учитывать и возможное воздействие на организм всех дочерних радионуклидов, образующихся в результате распада применяемого α -излучающего радионуклида. Производство радионуклида с достаточно высокой радиоактивностью при необходимой удельной активности должно быть доступным и дешёвым. Химические свойства радионуклида должны обеспечить высокий выход меченого продукта (например, меченых белков и пептидов) в относительно мягких условиях, образуя соединение, стабильное в условиях циркуляции крови.

Конкретный радионуклид можно использовать оптимальным способом только для опухолей конкретного размера. Радионуклиды, испускающие высокоэнергетические β -частицы полезны для борьбы с большими опухолями, т.к. здесь большой пробег компенсирует плохое проникновение молекулы РФП в массу опухоли. При уменьшении размера опухоли эффективность использования β -излучения также уменьшается. Высокоэнергетические β -частицы неэффективны для разрушения небольших новообразований, т.к. основная энергия радиоактивного распада поглощается в окружающих опухоль здоровых тканях. Поэтому при борьбе с небольшими патологическими областями и метастазами предпочтение отдают α -излучателям, а при борьбе с отдельными раковыми клетками – излучателям оже-электронов.

Пробег различных видов радиации в биологических объектах показан на рис. 3. Оже-электроны обладают пробегом в 10 мкм и дают терапевтический эффект только, если излучатель находится в ядре клетки (это возможно, если радионуклид связан с ДНК). Пробег α -частиц (порядка 100 мкм) гарантирует терапевтический эффект только, если α -частицы достигают клеточной мембраны, что возможно, если α -излучатель прицеплен к рецепторному лиганду.

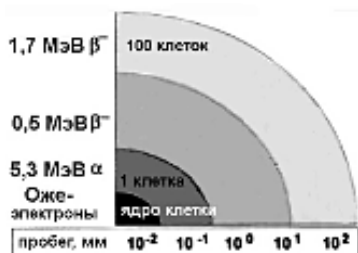


Рис. 3. Схема воздействия типа излучения, его энергии, величины пробега на облучение клетки и ее окрестностей.

Рис. 3. Схема воздействия типа излучения, его энергии, величины пробега на облучение клетки и ее окрестностей.

Существуют общие радиохимические требования, которые следует выполнять при любом способе введения метки: выход целевого продукта в реакции синтеза меченого соединения должен быть максимальным, т. к. стоимость радионуклидов вносит значительный вклад в полную цену РФП; удельная радиоактивность соединения должна быть настолько высока, насколько это возможно; методы мечения и очистки должны обеспечить высокую радиохимическую чистоту – выше чистоты препаратов для диагностики; методы мечения должны обеспечить сохранение свойств молекулы – носителя; метод мечения должен обеспечить хорошую стабильность соединения при хранении, транспортировке и в условиях кровообращения; из-за высоких уровней радиоактивности желательно, чтобы мечение и очистка производились автоматически или под дистанционным управлением; для облегчения внедрения в клиническую практику радионуклид должен быть дешёв и коммерчески доступен.

Следует отметить, что эти требования противоречат друг другу. Например, высокий выход меченого продукта требует определённого времени реакции, т. к. нет химической реакции, происходящей мгновенно. Одновременно требуется высокая концентрация всех реактивов, включая радионуклид, а вещества с высокой концентрацией радионуклида подвержены радиолизу. Риск повреждений при радиолизе высок для белков, эффективность действия которых определяется целостностью их структуры.

Авторадиолиз может сделать соединение нефункциональным. Это приходится учитывать при выборе способа введения метки. Следует также предусмотреть тесты по проверке целостности молекулы препарата, и принять меры для предотвращения радиолиза в течение синтеза РФП, его хранения и транспортировки. Так, аскорбиновая кислота эффективно защищает антитела при мечении α -излучающими металлами, растворение радиоактивных соединений заметно уменьшает радиолиз, а замораживание способствует сохранности меченых белков.

Выбор методов мечения также зависит от стратегии снабжения больниц РФП. Возможны два подхода: изготовление РФП в центральном радиохимическом центре с последующим его распределением по больницам (например, РФП с ^{131}I); поставка в больницы комплектов для введения метки, с помощью которых РФП будет готовиться непосредственно перед введением его пациенту (например, РФП с ^{90}Y). Последний вариант обеспечивает большую гибкость подготовки РФП и минимизирует радиолиз препарата.

Наличие радионуклида с оптимальными с точки зрения терапии свойствами меченной им подходящей молекулы является необходимым, но недостаточным условием успешного проведения лечения. Нужно ещё разработать метод доставки этого радионуклида к очагу поражения. Возможность селективного воздействия терапевтических РФП достигается за счёт использования различных носителей и способов введения (внутриартериальное, внутриместное, интратуморальное, интравенное). Предложены «почтовые» (*homing*) вещества (моноклональные антитела, пептиды, нановещества), которые присоединяются к раковым клеткам различного типа. Эти вещества обладают специфической особенностью связываться только с определенной антигенной детерминантой, в результате чего происходит процесс направленной доставки терапевтического радионуклида к целевой злокачественной клетке. При использовании в качестве терапевтического радионуклида того или иного α -излучателя, благодаря короткому пробегу α -частиц (десятки мкм) формируется чрезвычайно высокая (до 2 кГрей) локальная доза облучения именно в требуемой клетке.

Выбор подходящей для введения в неё радионуклида физиологически активной молекулы определяется следующими принципами:

1. Молекула – носитель радионуклида должна участвовать в метаболических процессах, как злокачественных, так и нормальных клеток;
2. Молекула должна достаточно свободно проникать внутрь злокачественной клетки сквозь поврежденную мембрану этой клетки;
3. Молекула должна прочно связываться с поверхностью злокачественной клетки;

4. Молекула должна образовывать связь с определенным моноклональным антителом или определенным рецептором.

В связке с такой молекулой радионуклид может благополучно проникнуть внутрь злокачественной клетки и уничтожить её своим излучением.

Для эффективного использования РФП в радионуклидной терапии необходимо, чтобы с его помощью можно было создать высокую и селективную концентрацию препарата в объекте, намеченном для облучения, обеспечить длительное удержание РФП в нём, при минимальном концентрировании в нормальной ткани.

Выбор изотопа с подходящим периодом полураспада осуществляют с учётом особенностей фармакокинетики молекулы-транспортёра (вектора), которая призвана доставить радионуклид в зону интереса. Для терапевтического воздействия РФП должен достаточное время находиться в солидной опухоли, чтобы излучение успело разрушить злокачественные клетки. По этой причине в качестве носителя источника радиации используют молекулу достаточно большого молекулярного веса, например, молекулу ДНК, способную встраиваться в ядро злокачественной клетки. Но такая молекула медленно и трудно проникает в опухоль и долгое время не выводится из неё. Очевидно, что изотоп со слишком коротким периодом полураспада распадётся ещё до того, как несущая его молекула проникнет в опухоль и обсохнет в ней. Мало того что не будет достигнут терапевтический эффект, возможно вредное облучение здоровых и чувствительных к радиации тканей. Чем больше молекулярный вес молекулы-носителя и чем медленнее его фармакокинетика, тем большим периодом полураспада должен обладать радионуклид. Кроме того, большой период полураспада благоприятен для радионуклидной терапии некоторых онкологических заболеваний, например, дающие противоопухолевый эффект долгоживущие нуклиды довольно толерантны к костному мозгу. Однако, период полураспада не должен быть слишком большим, поскольку чрезмерно большой период полураспада увеличивает количество РФП, которое нужно переместить в опухоль для достижения терапевтических уровней активности с учётом распада и выведения.

РНТ со специальными терапевтическими РФП отличает высокая толерантность нормальных тканей; несущественные побочные эффекты; полная реализация энергии β -частиц на расстояниях не более нескольких миллиметров, а α -частиц – на расстояниях нескольких десятков микрон; возможность формирования в патологических очагах больших поглощенных доз (100÷1000 Гр.).

При выборе периода полураспада изотопа ориентируются не только на молекулярный вес, размеры и топологические характеристики молекулы-транспортёра, но и на размеры опухолевых образований. Так, если мишенью являются рассеянные клетки, то период полураспада выбирают в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней. Существенно большие периоды полураспада изотопа (одна или нескольких недель) необходимы для достижения существенного воздействия на солидные опухоли. В настоящее время соображения логистики, стоимости и доступности рекомендуют использование довольно короткоживущих терапевтических радио-

нуклидов для мечения низкомолекулярных белков и пептидов с быстрым клиренсом.

Клиренс в медицине — показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма.

В целом, реакция опухоли на облучение зависит от многих факторов : мощности радиационной дозы, полной лучевой дозы радиорезистентности опухоли и т.п.

Так как сейчас к радионуклидной терапии прибегают редко, то сотрудник при больничной лаборатории неизбежно менее квалифицирован, чем профессиональный радиохимик. Поэтому необходимо, чтобы процедура создания РФП минимизировала вероятность человеческих ошибок. Такая ошибкоустойчивость может быть достигнута уменьшением технологических операций: например число перемещений растворов должно быть минимизировано, нагрев и стадии очистки следует избегать в максимально возможной степени.

Внедрение радионуклидной терапии в клиническую практику сдерживается нежеланием фармацевтической промышленности производить РФП для терапии. Это связано с ограниченным сроком годности таких препаратов (короткие времена жизни изотопов) и из-за возможности ауторадиолиза соединений при хранении.

РФП можно производить непосредственно на территории госпиталя, если в качестве источников радионуклидов использовать изотопные генераторы и ускорители, а вещества-транспортёры закупать в виде тщательно подобранных наборов. Например, имея соответствующие для данной цели хелатирующие лиганды, легко получить в фармацевтическом отделении больницы РФП, меченные ^{177}Lu , ^{90}Y , изотопами индия, рения или

короткоживущими α -излучателями типа ^{213}Bi . Довольно просто получить соединения, меченные йодом, фосфором и несколько труднее ^{211}At . Более сложные меченые препараты следует заказывать в специализированных радиохимических центрах.

Рис. 4. Диагностический и терапевтический комплексы радионуклидов с золендроновой кислотой.



В ядерной медицине широкое применение нашли РФП на основе комплексов с радиоактивными металлами, причём один и тот же лиганд может использоваться как для получения диагностического препарата, так и терапевтического. Так, комплекс золендроновой кислоты с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ используется для диагностики раковых метастаз в скелете, а комплекс с ^{188}Re — для радионуклидной терапии.

17.2.1 Альфа-излучающие радионуклиды

В настоящее время в радиотерапии активно используются два десятка изотопов, претерпевающих альфа-распад. Энергия α -частиц заключена в интервале 5÷9 МэВ, что позволяет им преодолевать расстояния в 5÷10 диаметров клетки. Пробег является прямолинейным, причём выделе-

ние энергии составляет 80÷100 кэВ/мкм практически на всей длине трека и возрастает до 300 кэВ в самом конце трека. Поэтому при определении терапевтической эффективности α -излучения ориентируются на два фактора: расстояние атома-излучателя от ядра клетки и эффект отдачи тяжелого иона дочернего атома (эффект отдачи важен, если эмиттер α -частицы связан с ДНК ядра клетки). Альфа-излучатели перспективны для лечения микрометастазов опухолей и отдельных злокачественных клеток.

Радионуклидами для РНТ являются излучатели ^{149}Tb , ^{211}At , $^{212,213}\text{Bi}$, $^{223,224}\text{Ra}$, ^{224}Ac , ^{227}Th , генерирующие α -частицы с энергией E_α , равной 4÷8 МэВ (ЛПЭ ~80 кэВ/мкм, пробег 30÷90 мкм), предназначены для хирургии на уровне клетки (лейкемия).

Альфа-частицы повреждают молекулы ДНК в 100÷1000 раз сильнее, чем β -частицы. Например, доза α -излучения от ^{211}At ($E_\alpha=5.87$ МэВ) в 300÷400 раз выше, чем от ^{125}I ($E_\beta=27,2; 35,5$ кэВ).

Самым лёгким α -излучателем является $^{149\text{m}}\text{Tb}$ (4,118 ч) который одновременно претерпевает электронный захват; Ξ 76,2%; β^+ 7,1%; α 16,7%; основные γ -кванты с E_γ , кэВ (интенсивность): 165 (26,6%), 352 (29,7%), 388 (18,6%), 670 (16,4%), 817 (11,8%), 853 (15,6%); α -лучи с $E_\alpha=3,970$ МэВ). Пробег α -частиц (28 мкм, ЛПЭ 143 кэВ/мкм). Химические свойства тербия, как аналога иттрия, делают его перспективным в радиоиммунотерапии. Так, [^{149}Tb]-моноклональные антитела используются в радиоиммунотерапии опухолей. Кроме применения в α -терапии, $^{149\text{m}}\text{Tb}$ своим β^- -распадом создаёт ещё дополнительную возможность использования этого нуклида в ПЭТ диагностике. $^{149\text{m}}\text{Tb}$ может быть получен прямым и косвенным путём в реакциях ядер мишеней с заряженными частицами (протоны, α -частицы, тяжёлые ионы).

Основной изотоп радия ^{226}Ra (1600 л) ранее широко использовался в ядерной медицине. Сейчас он вместе со своим дочерним изотопом – радоном (^{222}Rn) составляет базу радоновой терапии. Кроме того, он применяется как мишень для получения различных α -излучающих радионуклидов медицинского назначения.

Другой важный изотоп радия, ^{223}Ra , – один из продуктов распада в ряду ^{235}U (актиноуран). Непосредственным материнским нуклидом ^{223}Ra (11,4 дн) является ^{227}Th (18,7 дн), образующийся из ^{227}Ac (21,7 л). ^{223}Ra вместе со своими короткоживущими продуктами распада выделяет 4 α -частицы, причём 93% энергии распада этого участка радиоактивной цепочки приходится именно на α -излучение. Первым дочерним элементом ^{223}Ra является благородный газ – актинон (^{219}Rn , 3,96 с). В лабораторных условиях ^{223}Ra производится на изотопном генераторе, в котором материнским изотопом является ^{227}Ac . Данный генератор способен функционировать десятки лет без перезарядки. ^{227}Ac добывают не из природного ряда актиноурана, а получают облучением нейтронами ^{226}Ra . Принцип работы генератора основан на адсорбции $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ на ионнообменной смоле с последующим вымыванием ^{223}Ra раствором соляной кислоты. Коммерческий продукт под названием *Alpharadin* представляет собой водный раствор $^{223}\text{RaCl}_2$, NaCl и цитрата натрия. Поскольку дочерние продукты распадаются практически одновременно, то радиационная доза создается в ближайшей окрестности от места распада ^{223}Ra . Следовательно, для создания

терапевтической дозы требуется существенно меньше исходного реактива, чем в случае элементов, испускающих при своём распаде одну α -частицу.

Другой α -излучатель – ^{224}Ra – образуется в природном ряду ^{232}Th , в медицинской практике его выделяют из изотопного генератора $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ экстракцией или сорбционным методом.

^{225}Ac (10 дн) относится к радиоактивному ряду нептуния, его производят на линейном ускорителе путём облучения природного тория протонами энергией до 150 МэВ, либо на циклотроне по реакции $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ при энергии протонов $10\div 20$ МэВ. Генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ позволяет получать в лабораторных условиях ^{213}Bi (46 мин), используемый для некоторых терапевтических целей. [^{225}Ac]-Моноклональные антитела используются в радиоиммунотерапии опухолей.

По совокупности предъявляемых требований перспективными для медицинского применения α -излучающими радионуклидами являются ^{213}Bi (46 мин), ^{212}Bi (60 мин), ^{223}Ra (11,4 дн), ^{225}Ac (10,0 дн) и ^{211}At (7,21 час).

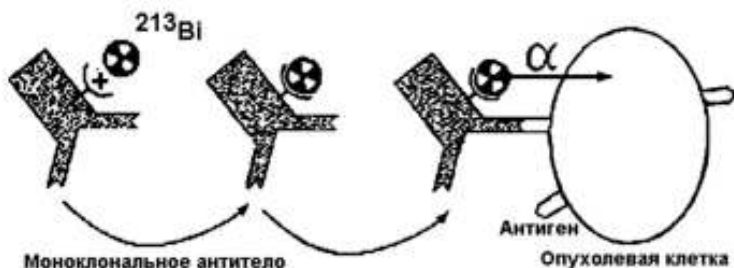


Рис. 5. Схема альфа-иммунотерапии висмутом-213.

Недостатком ^{212}Bi является сопутствующее ему и продуктам его α -распада интенсивное жесткое γ -излучение с энергией $1,3\div 2,6$ МэВ, которое может отрицательно сказаться на здоровье пациента и требует принятия дополнительных мер по защите персонала клиник. Что касается ^{223}Ra и ^{225}Ac , то они имеют в своих цепочках распада относительно долгоживущие α -излучающие радионуклиды: ^{211}Pb (36 мин) и ^{213}Bi (46 мин). Так как атомы дочерних радионуклидов, которые образуются после распада материнских радионуклидов, присоединённых к антителам, отрываются от них и начинают двигаться в теле пациента самостоятельно, то, чтобы не повредить здоровые клетки, распад до стабильного нуклида должен протекать практически мгновенно. Данное условие для ^{223}Ra и ^{225}Ac не выполняется. Кроме того, радий входит в одну подгруппу вместе с кальцием и может, замещая его, накапливаться в костных тканях.

К недостаткам ^{211}At относится необходимость его получения в непосредственной близости от клиники, поскольку период полураспада в 7,21 ч не позволяет транспортировать его на большие расстояния. Основным способом получения ^{211}At является его наработка по реакции: $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$. Ускорители α -частиц являются несерийным специализированным дорогостоящим оборудованием и позволить их себе клиники не могут. Поэтому, в начале исследований по α -радиоиммунотерапии по совокупности ядерно-физических, химических и медико-биологических параметров, наиболее перспективным α -излучающим радионуклидом, с точки зрения применения в медицине, считался ^{213}Bi . Наличие у ^{213}Bi слабого γ -излучения с энер-

гией около 0,4 МэВ не является его недостатком, а, наоборот, даёт возможность визуализировать опухоль с помощью гамма-камер.

Одно время для целей радиоиммунотерапии применяли ^{211}At (7,2 ч) и ^{212}Bi (60,5 мин.). Однако, эти α -излучатели имеют относительно короткие периоды полураспада, ограничивающие время обработки больных органов. Поэтому в качестве альтернативного α -излучателя в доклинических испытаниях стали использовать ^{225}Ac (10 дн), свойства которого отвечают требованиям, предъявляемым к радионуклидам для радиотерапии.

17.2.2 Бета-излучающие радионуклиды

Гамма-излучатель (например, ^{60}Co , $E_\gamma > 1$ МэВ) испускает излучение, которое пронизывает всё тело человека. Его используют в радиационной терапии для борьбы с большими злокачественными опухолями, не слишком глубоко расположенными в организме (опухоли головы, шеи и т.п.), причем источник излучения находится вне организма (*ex vivo* – облучение).

Бета-излучения с относительно большим пробегом электронов (в мягкой биологической ткани от 1 мм до 1 см) от таких изотопов, как ^{32}P , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{131}J , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , $^{186,188}\text{Re}$ с энергиями E_β в диапазоне 0,2÷3 МэВ, действуют на скопления клеток, находящиеся на расстоянии 0,5÷15 мм от излучателя (тканевая *in vivo* терапия). Высокоэнергетические β -частицы от ^{90}Y и ^{188}Re – неэффективны для уничтожения отдельных циркулирующих клеток или маленьких метастаз, т.к. только небольшая доля энергии электронов попадёт в такие небольшие по размерам мишени, а остальная энергия выделяется в окружающих здоровых тканях. Высокоэнергетические β частицы применимы для лечебных целей, если имеет место неоднородное распределение источников излучения в больших опухолях. В этом случае высокие энергии позволяют достигнуть более однородного распределения дозы по облучаемому объекту. Примерами β -излучателей со средним пробегом частиц (≥ 200 мкм при средней величине ~ 1 мм) являются ^{47}Se , ^{67}Cu , ^{77}As , ^{106}Rh , ^{109}Pd , ^{111}Ag , ^{131}J , ^{143}Pr , ^{161}Tb и ^{188}Re . β –Излучатели с относительно коротким пробегом частиц (520 мкм): ^{33}P , ^{121}Sn , ^{177}Lu , ^{191}Os и ^{199}Au применяют для облучения небольших опухолей и метастаз.

Бета-частицы перемещаются в среде извилистым путём, после чего останавливаются. Энергия отдачи весьма незначительна. ЛПЭ низка на всем их миллиметровом пути за исключением нескольких микрон в конце пробега. Поэтому меченные β -излучателями РФП должны поставляться в клетки-мишени в больших количествах.

Типичным примером β -излучателя в радиотерапии является ^{131}J ($T=8,04$ дн, $E_{\text{ср}}=0,606$ МэВ, $R_{\text{ср}}=0,36$ мм).

Поскольку остаточные после хирургического вмешательства и химиотерапии злокачественные клетки рассматриваются как наиболее подходящая мишень для радиотерапии, то наиболее перспективными считаются нуклиды, испускающие β -частицы низкой энергии. Некоторые радионуклиды помимо β -частиц испускают и γ -излучение, что позволяет проводить сцинтиграфию зон интереса. Примером является ^{177}Lu , который используется и для диагностики и для терапии рака.

Известны РФП терапевтического назначения, такие как [^{111}In]-DTPA-(D)Phe¹-октetreтид, [$^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$]-DOTA-лантetreтид, [$^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$]-DOTA-(D)Phe¹-Tyr³-октetreтид (Новартис), [^{90}Y]-DOTA-лантetreтид, [^{188}Re]-DTPA, [^{188}Re]-HEDP, [^{131}J]-NaJ, [^{32}P]-ортофосфат, $^{89}\text{SrCl}_2$, [^{153}Sm]-этилендиамин-тетраметилен-фосонат (EDTMP)), [$^{177\text{m}}\text{Sn}$]-DTPA, [^{166}Ho]-(-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-тетраметиленфосфоновая кислота (DOTMP)), [^{89}Sr]-EDTMP. [^{131}J]-MIBG, [^{123}J]-MIBG. Коллоидные препараты меченные ^{198}Au , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{169}Er . Сюда же можно отнести [^{165}Dy]-макроагрегаты гидроксида железа. Меченное йодом масло мака [J-131]-липидол применяется для лечения некоторых видов рака. Используемые для радионуклидной терапии антитела соединяют с такими изотопами, как ^{131}J , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{125}J , ^{211}At и ^{213}Bi . Примером является меченное ^{131}J антитело CD20.

Из большого спектра радионуклидов, используемых в радионуклидной терапии, ^{188}Re является одним из наиболее перспективных для широкого его применения при лечении онкологических и неонкологических заболеваний (например, для борьбы с костными метастазами).

Это объясняется тем, что ^{188}Re имеет оптимальные ядерно-физические характеристики для создания терапевтической дозы в очагах поражения органов: период полураспада составляет 17 ч, ^{188}Re распадается в стабильный ^{188}Os с образованием β -частиц с максимальной энергией излучения 2,1 МэВ и небольшой γ -компоненты (15%) с энергией излучения 155 кэВ, что позволяет регистрировать поведение меченого препарата в организме с помощью гамма-камеры с получением скинтиграфических изображений органов и тканей.

^{188}Re доступен и удобен для клинического применения, так как получают его в виде элюата перрената рения (NaReO_4), используя генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ на алюминиевом носителе. Период полураспада материнского радионуклида ^{188}W составляет 69 дней, что позволяет использовать генератор до 8 месяцев. Рений легко вступает в реакции с различными комплексоном, белками, пептидами и т.д., образуя соединения со специфическими свойствами, определяющими поведение ^{188}Re в организме человека. ^{188}Re применялся для прямого мечения моноклональных антител с целью проведения радиоиммунотерапии. Предпринимались попытки использовать ^{188}Re для лечения злокачественных новообразований центральной нервной системы.

РФП на основе ^{188}Re используются для терапии костных поражений скелета у онкологических больных. Метастатические поражения скелета выявляются более чем у 60% больных раком молочной железы, лёгких, предстательной железы, толстой кишки, щитовидной железы. Методика лечения основана на том, что метастатические клетки подвергаются целенаправленному воздействию высоких доз радиации. Важным РФП на основе рения является комплекс ^{188}Re с гидроксиптилендифосфоновой кислотой (ГОЭДФ), [^{186}Re]-1-гидроксиптилендифосфонат, [^{188}Re]-1-гидроксиптилендифосфонат и комплекс с золендроновой кислотой.

Замечание. Препарат [^{188}Re]-золендроновая кислота – пример синергизма: золендроновая кислота (класс аминоксифосфонатов) в виде двуназиевой или тринатриевоы соли используется для паллиативной терапии множественной миеломы и костных метастаз солидных опухолей. Использование в РФП ZoleRen мощного β -излучателя многократно усиливает терапевтический эффект.

Рений-186 (3,8 дн, β -излучатель) применяется в виде РФП: [^{186}Re]-моноклональные антитела – радиоиммунотерапия клеточной карциномы головы и шеи; [^{186}Re]-сульфид рения – лечение ревматоидного артрита радиосиновиортезом; баллонные катетеры с раствором [^{186}Re]-перрената натрия или [^{186}Re]-этилендицистеина – эндоваскулярная брахитерапия.

Из генератора рений выходит в виде иона $^{188}\text{ReO}_4^-$, для синтеза комплексов медицинского назначения его восстанавливают SnCl_2 . Так, например, осуществляют мечение ^{188}Re двунатриевой соли 1-оксиэтилидендифосфорной кислоты, ОЭДФ. Комплекс [^{188}Re]-ОЭДФ перспективен как РФП для терапии метастаз в скелетной системе при раке молочной железы и простаты. Его преимущества: высокое накопление в скелете, быстрое выведение из крови и сравнительно низкое поглощение мягкими тканями.

17.2.3 Радионуклиды, излучающие оже-электроны

Некоторые радионуклиды, испускающие оже-электроны, например, ^{67}Ga и ^{111}In используются активнее в диагностике, чем в терапии, так как излучают удобные для сцинтиграфии γ -фотоны. Галлий-67 в виде цитрата галлия применяются для диагностики системных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, первичных и метастатических опухолей лёгких, сарком мягких тканей, а цитрин индия ^{111}In – для диагностики опухолей головы и шеи, лёгких и конечностей, [^{111}In]-пентетреотид – для радиотерапии гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей; [^{111}In]-октреотид – для радиотерапии нейроэндокринных опухолей.

Радионуклиды, распадающиеся электронным захватом или внутренней конверсией: ^{77}Ge , ^{103}Pd , ^{109}Sb , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{125}J , ^{131}Cs , ^{140}Nd , ^{165}Er , $^{193,195\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Hg с энергией менее 20 кэВ и пробегом в ткани порядка 2 мкм применяются в молекулярной хирургии.

Наиболее широко используются изотопы йода: ^{123}J (13,22 ч, $E_{\text{cp}}=7,33$ кэВ, выход 12,6%) и ^{125}J (59,4 дн, ЭЗ, $E_{\text{cp}}=11,9$ кэВ, $R_{\text{cp}}<0,5$ мкм, выход 21%).

Замечание. Соединения, меченные ^{123}J (13,3 ч) применяется обычно *in vivo*, а меченные ^{125}J (59,4 дн) – для радиоиммунохимических исследований *in vitro*.

Особый интерес представляет ^{125}J (59,4 дн, ЭЗ), т.к. он излучатель оже-электронов и γ -квантов, легко встраивается в молекулу ДНК. Этот реакторный изотоп нарабатывается из стабильного изотопа ^{124}Xe .

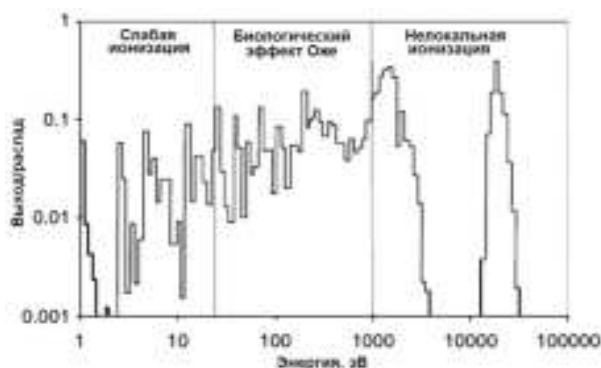
Пока препарат натрия о-йодгиппурата, меченного йодом-125 (натрия о-йодгиппурат, ^{125}J , раствор для инъекций) применяется не для терапии, а для оценки функционального состояния почек при различных заболеваниях (секреторная активность канальцев, экскреция, эффективный кровоток). Йод-125 используется также как источник рентгеновского излучения в брахитерапии. Йодированные ^{125}J белки повышают чувствительность определения иммунных комплексов.

Основным РФП, содержащим ^{123}J (раствор для внутривенного введения и таблетки), является МИБГ, J-123 (м-йодбензилгуанидин, меченный ^{123}J), торговое название «йобенгуан».

Уже в первых работах по включению в ДНК тимидина, меченного ^{125}J , была обнаружена поразительная токсичность по отношению к рако-

вым клеткам, которую нельзя было объяснять величиной поглощённой дозы. Позднее было показано, что биологический эффект вызван локальным поглощением энергии низкоэнергетических оже-электронов, создающим разрывы двойной спирали в ДНК, восстановление которых крайне затруднено.

На рис. 6 в качестве примера приведен спектр оже-электронов ^{111}In . Энергии электронов вблизи потенциала ионизации (<30 эВ) вызывают незначительный эффект, а электроны с энергией выше 5 кэВ с пробегом ~ 1 мкм не участвуют во внутриклеточных процессах. Как видно из рис. 6, основная часть оже-электронов имеет энергию ~ 20 кэВ, которая выделяется непосредственно в объёме клетки. Таким образом, высокий терапевтический эффект при использовании ^{111}In вызван электронами с такими энергиями. Если радионуклид расположен в центре молекулы ДНК, то основная радиационная доза будет сосредоточена в центральной области молекулы, на внешней зоне молекулы доза уже в два раза ниже, а на расстоянии 3 нм от центра молекулы, доза составляет лишь 10% от максимальной. При облучении молекула ДНК подвергается как прямой атаке высокоэнергетическими электронами, так и радикалами, образованными излучением в объёме клетки. Кроме того, такой излучатель, как ^{125}J , образует в каскаде примерно 20 электронов, оставляя дочернее ядро сильно положительно заряженным («кулоновский взрыв»). Его нейтрализацию осуществляют электроны, прибывающие из окружающей воды, а также непосредственно



от молекулы ДНК, что приводит к дополнительному разрушению её молекулярной структуры.

Рис. 6. Энергетический спектр оже-электронов при распаде ^{111}In .

Низкоэнергетические оже-электроны, испускаемые при электронном захвате или изомерном переходе, рекомендовано использовать для

инактивации отдельных рассеянных злокачественных клеток. Эти электроны, из-за их высокого выхода при распаде, в том случае, если достигают ДНК, весьма терапевтически эффективны. Для реализации возможностей такого излучателя, он должен быть доставлен в злокачественную клетку, внедрен в её ядро и, в идеале, встроен в ДНК.

Хотя микрометастазы рассматриваются как главная цель для радионуклидной терапии, пациент иногда бывает поражен группой опухолей различных размеров, включающей маленькие метастазы, макроскопические метастазы и большие опухоли. Естественно один радионуклид не способен эффективно уничтожить все виды опухолевых клеток. Идея «радионуклидного коктейля» основана на одновременном использовании нескольких терапевтических радионуклидов. Например, в опытах на крысах с большими и малыми опухолями показано, что двойная метка ^{90}Y и ^{177}Lu

молекулы РФП даёт больший эффект, чем использование одного радионуклида.

Для двойной метки предлагается использование хелатных соединений, например, ДОТА, который одновременно легко захватывает как высокоэнергетический β -излучатель ^{90}Y , так и низкоэнергетический β -излучатель ^{177}Lu . Кроме того, ДОТА обеспечивает хорошую стабильность соединений с разными лантанидами, такими, как ^{166}Ho (26,8 ч), ^{149}Pm (53,1 ч), и ^{153}Sm (46,3 ч). Учитывая, что радиоактивные лантаниды многочисленны и обладают большим разнообразием схем распада и периодов полураспада, использование ДОТА-производных позволяет готовить РФП, эффективные в борьбе с опухолями различных размеров, одновременно присутствующих в организме пациента.

17.3 Наночастицы – носители радионуклидов

Наночастицы размером менее 100 нм используются для создания РФП онкологической направленности. Их преимущество включает низкие значения деградации и инактивации препарата в организме, слабые побочные эффекты и эффективное воздействие на опухоли. Наночастицы довольно легко изготавливаются, они обладают высокой ёмкостью, способны длительное время пребывать в организме и накапливаться в нужных органах. Наночастицами, используемыми для доставки РФП к облучаемому органу, являются липосомы (капсулирование растворимых в воде лекарств), коллоидные мицеллы (для плохо растворимых веществ) и биodeградируемые полимеры). Свойства наночастиц можно изменять в широких пределах, придавая им нужные свойства и функциональные возможности.

Носители радионуклида должны легко передвигаться по кровеносным сосудам. В случае солидных опухолей носителем радионуклида может быть коллоидный раствор на основе ^{213}Bi , диффундирующий внутрь опухоли.

Основное применение РФП на наночастицах – прицельная терапия опухолей печени. В этом случае реализуется основное преимущество таких препаратов – доставка в опухоль интенсивного источника излучения. Однократного введения достаточно для получения терапевтического эффекта, при слабых побочных явлениях. Печень имеет двойную систему кровообращения, из-за чего опухоли печени снабжаются преимущественно печеночными артериями, тогда как нормальная паренхима печени снабжается воротной веной, поэтому, если наночастицы ввести в артерию печени, то они преимущественно направятся именно в опухоль. Застрав в маленьких артериях и капиллярах, радиоактивные частицы изнутри облучают ткань опухоли.

Раньше для борьбы с раком печени использовали коллоидный раствор альбумина, меченного ^{32}P . Сейчас промышленность выпускает два РФП: *SIR-spheres®* на основе ионообменной смолы и ^{131}J -липидол (липиосис). Они захватываются в извилистых кровеносных сосудах опухоли, и остаются в клетках опухоли. Эти препараты используются для лечения гепато-целлюлярной карциномы (неоперируемая опухоль). Предпринимаются попытки заменить ^{131}J на ^{188}Re . Этот радионуклид легко нарабатывается на изотопном генераторе и обладает прекрасными ядерно-

физическими свойствами. Его применение не требует госпитализации пациента.

Отметим, что сейчас в радиотерапии нашли применение наночастицы, вообще не содержащие биологически активные молекулы, меченные радионуклидами. Такая частица представляет собой микросферу из полимера или стекла, в которую включён стабильный изотоп подходящего элемента. После облучения в реакторе нейтронами стабильный элемент превращается в радиоактивный, который и служит источником излучения. Преимущество такого подхода – отсутствие трудоёмкой и опасной стадии синтеза меченых органических соединений и биологическая стойкость РФП.

17.4 Радиоиммунная терапия

Радиотерапия широко использует методы иммунной терапии.

Иммунотерапия – терапия, при которой для лечения рака или уменьшения побочных действий от лечения рака используют защитные механизмы организма с целью укрепления или восстановления естественного иммунитета. Биологическое лечение называют также прицельным лечением, что означает, что антираковое лекарство атакует конкретные мишени в раковой клетке или факторы, способствующие развитию опухоли.

В иммунотерапии используют моноклональные антитела, ингибиторы ангиогенеза (лечение, препятствующее возникновению сосудов в опухоли), интерфероны и вакцины.

Антитела в организме человека распознают типичные структуры (антигены), располагающиеся на наружной поверхности раковых клеток. Моноклональные антитела по своей природе являются белками. Они атакуют раковые клетки в организме. Антитела по-разному влияют на раковую клетку. Чаще всего антитело узнаёт раковую клетку по антигену на её поверхности. В таком случае лекарство связывается с антигеном и извещает иммунную систему организма о больной клетке, которую нужно уничтожить. Кроме того, связывание с антигеном препятствует развитию раковой клетки, в результате чего тормозится деление раковых клеток и распространение в другие ткани и органы, т.е. метастазирование.

Таким образом, яды, содержащиеся в антителах, могут прицельно воздействовать на злокачественные клетки. Некоторые антитела имеют прямой повреждающий клетки эффект воздействия. Лечение антителами возможно лишь тогда, когда видоизменившиеся клетки несут на своей поверхности антиген.

Антитела (иммуноглобулины, ИГ, Ig) – растворимые гликопротеины, присутствующие в сыворотке крови, тканевой жидкости или на клеточной мембране, которые распознают и связывают антигены. Иммуноглобулины синтезируются В-лимфоцитами (плазматическими клетками) в ответ на чужеродные вещества определенной структуры – антигены. Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов – например, бактерий и вирусов. Антитела выполняют две функции: антиген-связывающую функцию и эффекторную (например, запуск классической схемы активации комплемента и связывание с клетками), являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета, состоят из двух лёгких цепей и двух тяжёлых цепей. У млекопитающих выделяют пять классов иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, различающиеся между собой по строению и ами-

нокислотному составу тяжелых цепей. Иммуноглобулины экспрессируются в виде мембранносвязанных рецепторов на поверхности В-клеток и в виде растворимых молекул, присутствующих в сыворотке и тканевой жидкости. Молекулярная масса антител варьирует от 160 тыс. (IgG) до 1 млн Да. (IgA и IgM).

Моноклональные антитела — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, т. е. произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Моноклональные антитела могут быть выработаны на почти любое вещество (в основном белки и полисахариды), которое антитело будет специфически связывать. Они могут быть далее использованы для обнаружения этого вещества или его очистки. В случае их использования в качестве лекарства его название оканчивается на – *таб*.

Антиген и иммуноген («производитель антител») — вещество, которое организм считает чужеродным или потенциально опасным. Против антигена организм вырабатывает собственные антитела (иммунный ответ). Под иммуногенами понимают все соединения, которые могут быть распознаны иммунной системой. Иммуногены — это вещества (свои или чужие), которые вызывают ответ иммунной системы. Антигены — чужеродные вещества (белки или полисахариды), которые организм блокирует выработанными антителами. Антигены, как правило, являются белками или полисахаридами и представляют собой части бактериальных клеток, вирусов и других микроорганизмов. Липиды и нуклеиновые кислоты проявляют антигенные свойства в сочетании с белками. Однако простые вещества, даже металлы, также могут становиться антигенами в сочетании с собственными белками человеческого организма и их модификациями. Они называются гаптены (*haptens*). Антигены немикробного происхождения — это в частности пыльца, яичный белок и белки трансплантатов тканей и органов, а также поверхностные белки клеток крови при гемотрансфузии.

Клеточный рецептор — молекула (обычно белок) на поверхности клетки, специфически реагирующая изменением своей пространственной конфигурации на присоединение к ней молекулы определенного химического вещества, передающего внешний регуляторный сигнал и, в свою очередь, передающая этот сигнал внутрь клетки. Вещество, специфически соединяющееся с рецептором, называется лигандом этого рецептора. Внутри организма это гормон или нейромедиатор либо их искусственные заменители, применяемые в качестве лекарственных средств. Некоторые лиганды блокируют рецепторы (антагонисты).

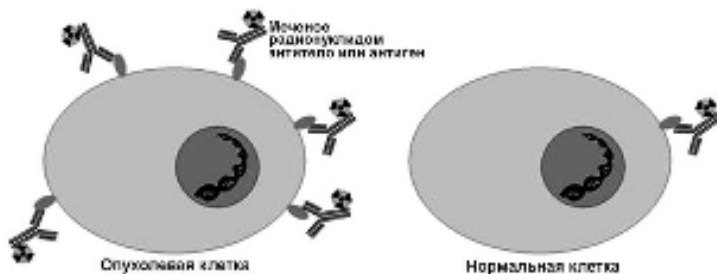


Рис. 7. Взаимодействие иммунного РФП с раковой (а) и нормальной (б) клетками.

При использовании ингибиторов ангиогенеза мишенью является фактор роста, способствующий развитию внутриопухолевых сосудов. Фактор роста запускает возникновение новых сосудов в ткани опухоли и тем способствует её росту. Сосуды снабжают опухоль кислородом и питательными веществами. Ингибиторы ангиогенеза вызывают дегенерацию сосудов в ткани опухоли, вследствие чего тормозится развитие опухоли и уменьшается распространение опухоли в другие органы и ткани.

Интерфероны (белки) или цитокины (пептиды) – это молекулы, активирующие защитную систему организма в направлении уничтожения раковых клеток.

Цель вакцин – найти в организме раковые клетки и «разбудить» иммунную систему самого человека, которая уничтожит раковую клетку. Задача раковых вакцин – предупредить заболевание, а не вылечить его.

Таргетная (прицельная) терапия – лечение лекарственными средствами, избирательно воздействующими на определенную молекулярную мишень или на фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе того или иного заболевания, в частности, на мишени, свойственные опухолевым клеткам.

Мишенями для фармпрепаратов (в том числе – радиоактивных) могут быть отдельные молекулы на поверхности клетки – рецепторы различных сигнальных путей, играющие важную роль в патогенезе злокачественного процесса, или структурные компоненты клетки, внутриклеточные белки – посредники в передаче сигнала, отдельные молекулы РНК или структурные элементы генов. Есть несколько разных подходов к использованию этих мишеней. Первый заключается в использовании активной (вакцины) или пассивной (моноклональные антитела) специфической иммунотерапии, в основе механизма действия которой лежат опухолеассоциированные антигены и иммунологические механизмы. Другой подход направлен на блокирование отдельных сигнальных каскадов, жизненно необходимых для существования опухолевой клетки, с помощью, так называемых, «малых молекул». Третий подход заключается в использовании моноклональных антител или лигандов рецепторов в качестве средств доставки радиоизотопов или токсинов, оказывающих избирательное действие на опухолевый процесс.

Радиоиммунная терапия – направление лечения, при котором радиоактивная молекула пришивается к моноклональному антителу. Это позволяет направить лучевую терапию прямо в опухоль.

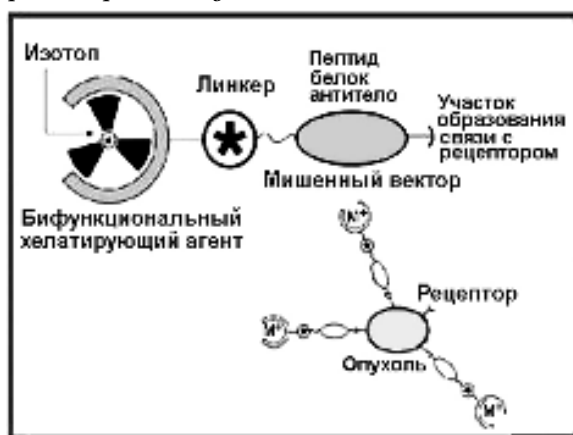


Рис. 8. Доставка рецептор-специфичного РФП к опухоли.

Термин РИТ (радиоиммунная или радиоизотопная терапия) обычно относят к терапии с помощью электронов, но иногда используют как синоним мишенной терапии в целом.

Радиоиммунотерапия используется для лечения ранних стадий практически всех онкологических и некоторых инфекционных заболеваний (например, менингита), т. е. когда мишенями являются клетки или небольшие кластеры.

В радиоиммунной терапии лечение раковых клеток крови проводится антителами, которые предварительно связываются с радиоактивными веществами. Извлечённые из организма антитела, метятся радиоактивным изотопом, а затем инъецируются в кровяное русло. Сцеплённые с ними радиоактивные вещества разрушают раковые клетки при непосредственном контакте.

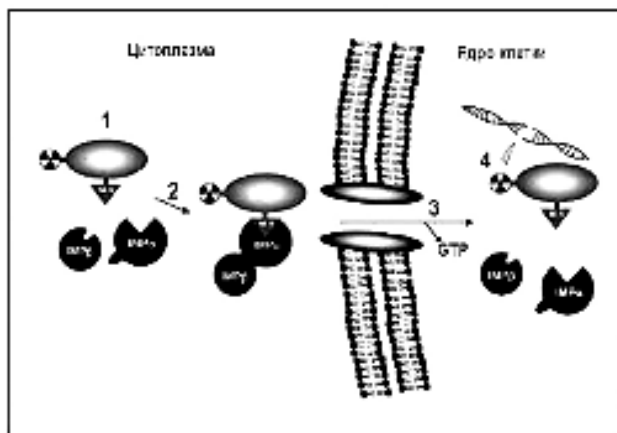


Рис. 9. Схема радиоиммунотерапии: молекула-вектор обеспечивает целевой транспорт радионуклида, испускающего оже-электроны, через поры в ядре клетки к молекуле ДНК. (1) Импортин (импортин-α, *IPMα*) играет роль линкера: он опознает и образует связь как с биомолекулой – вектором, так и с меченой молекулой. (2) импортин-β (*IMPβ*) взаимодействует с импортин-α и действует как носитель РФП/импортин-α/β тримера. (3) импортин/РФП- протеиновый комплекс затем активно транспортируется в ядро клетки через поры, вовлекая *Ran GTPазу*. (4) оже-электроны, величина пробега которых в биологической ткани варьирует от нанометра до микрометра, испускаются в ближайших окрестностях ДНК и вызывают разрывы двойной спирали ДНК с цитотоксическими эффектами.

Схема доставки РФП на поверхность злокачественной опухоли представлена на рис. 8. Рецептор-специфичный РФП включает в себя изотоп – источник ионизирующего излучения; комплексообразующую молекулу (например, хелатор), осуществляющую прочную связь с радионуклидом, но ещё способную образовывать связи с другими молекулами, например, линкером; линкер – промежуточную молекулу-транспортёр, осуществляющую связь между меченой молекулой и антителом; и молекулы-вектора (белок, пептид или антитело), транспортирующей излучатель к мишени. Достигнув опухоли, РФП прикрепляется к рецепторам, расположенным на поверхности опухоли, после чего начинается её облучение.

Выше мы рассмотрели случай использования РФП для борьбы с достаточно крупными опухолями, но существуют молекулы-векторы, предназначенные для поиска и уничтожения отдельных раковых клеток. Такие РФП способны проникать не только в опухоль и в её клетку, но внедряться в ядро клетки и даже присоединяться в молекуле ДНК (рис. 9). Воздействуя

непосредственно на ДНК, оже-электроны эффективно разрушают двойную спираль, так что восстановление её становится практически невозможным. Но эффективность борьбы с раком связана не только с радиацией: молекула-вектор заимствована из арсенала химиотерапии – она сама, без всякой радиации, способна разрушить злокачественную клетку. Действуя совместно, химиотерапия и РИТ терапия становятся важным методом лечения онкологических заболеваний. В РФП для РИТ в качестве вектора используются моноклональные антитела, способные воздействовать на внутриклеточную сигнализацию, такие как транстузумаб, ритуксимаб, сетуксимаб, бевацизумаб.

Вектор – переносчик – молекула-транспортёр для направленной (адресной) доставки лекарственных веществ. Его задача – обеспечение поступления биологически активных соединений (лекарств, токсинов, белков, олигонуклеотидов, генов и т.д.) в целевые клетки организма, в том числе в требуемый внутриклеточный компартмент (ядро, цитоплазма, органеллы), в очаг патологического поражения, одновременно предотвращая инактивацию и проявление биологической активности этих веществ до накопления в заданной области.

Важной задачей радиоиммунотерапии является разработка способов целенаправленной доставки генов в клетки-мишени организма: необходимо доставить ген именно в те клетки, в которых он и должен функционировать. Требуется создать такой вектор, который защищал бы рекомбинантную плазмиду со встроенным геном от действия нуклеаз крови, и, в то же время, имел бы стимулятор для проникновения ДНК в клетки. Сейчас в качестве стимуляторов проникновения ДНК в клетки применяется ДЕАЕ-декстран, фосфат кальция и некоторые другие.

Перспективной считается конструкция молекулярного вектора, которая представляет собой вирусоподобную частицу, в центре которых находится рекомбинантная плазмидная ДНК с доставляемым геном, а на поверхности – антитела к клеткам-мишеням. Антитела входят в состав конъюгата: спермидин-полиглокин, который несёт две функции: удерживает конъюгат на отрицательно заряженной ДНК за счёт положительного заряда спермидина и в то же время является аналогом ДЕАЕ-декстрана (диэтиламиноэтилдекстрана), стимулятора проникновения молекул ДНК в клетки. Для сборки молекулярного вектора создают рекомбинантную плазмидную ДНК, содержащую доставляемый ген. Антитела к клеткам-мишеням получают, иммунизацией антигенами (клетками-мишенями или их компонентами) с последующей выделением антител из сыворотки крови.

Обычно в состав вектора входит наноконтейнер, в который упаковывают терапевтические субстанции, и система адресной доставки, расположенная на внешней поверхности наноконтейнера. В качестве наноматериалов для создания векторов используют наночастицы из биосовместимых линейных полимеров (полиэтиленгликоль, полимолочная кислота и др.) и разветвлённых полимеров, липосомы, а также вирусные частицы, лишённые способности к размножению. Для адресации наноконтейнеров их модифицируют молекулами, узнающими поверхностные рецепторы клеток-мишеней, например, антителами к этим рецепторам, молекулами фолиевой кислоты и др. Предложены векторные системы доставки лекарств без наноконтейнеров, в которых адресная молекула непосредственно прикрепляется к лекарственному веществу. Так, с помощью генно-инженерных технологий создана гибридная молекула, состоящая из анти-

тела к рецептору ферритина на поверхности клеток и связывающего биотин белка — авидина. Доставляемые вещества модифицируют биотином, и они прочно связываются с авидином. Затем такие комплексы доставляются к клеткам, в частности, к клеткам центральной нервной системы путём активного транспорта через эндотелий капилляров мозга.

В некоторых органах (печень, лёгкие, селезенка) можно достигнуть повышенного накопления наноконтейнеров с лекарствами даже без применения специфической адресации. Это связано с естественной барьерной функцией этих органов. Накопление происходит в опухолях, снабжаемых кровью по высокопроницаемым микрососудам, в результате чего даже крупные молекулы и частицы из крови легко переходят в межклеточное пространство. Однако разница в степени накопления терапевтических агентов в опухоли и в здоровой ткани зачастую невелика, поэтому требуется разработка высокоспецифичных адресных молекул или других методов наведения, чтобы сделать векторы высокоточными «магическими пулями».

При создании препаратов для радиоиммунной терапии важен правильный выбор линкера. Например, в качестве линкера может выступать двухцепочечная молекула ДНК, содержащая какой-либо сайт рестрикции. Такая молекула используется в генной инженерии для соединения векторной плазмиды и клонируемой последовательности ДНК, к концам которой по методу сшивания тупых концов присоединены линкеры.

Сайт рестрикции (участок узнавания) — короткая последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, которая распознаётся ферментом эндонуклеазой рестрикции-модификации (рестриктазой).

Линкер соединяет меченую молекулу с вектором. Меченая молекула обычно несёт ион металла — радионуклида, испускающего α -электроны или электроны конверсии. Для прочной фиксации металла обычно используют хелатирующие агенты. Например, упомянутый ранее хелатор ДОТА активно захватывает ион $^{90}\text{Y}^{3+}$ и одновременно легко соединяется с антителами. Подобные препараты имеют названия, заканчивающиеся на тетраксетан: *иттрий*- ^{90}Y -квиватузумабтетраксетан, *иттрий*- ^{90}Y -такаеузумабтетраксетан и др.

Сродством к соматостатиновым рецепторам, существующим на нейроэндокринных опухолях, обладают такие препараты, как *DOTATOC*, *DOTA-(Tyr³)-остреотид* или *эдотреотид* и *DOTA-TATE* или *DOTA-(Tyr³)-остреотад*. Сродством к протеинам, стрептавидину и авидину обладает ДОТА-биотин, что позволяет нацелить радиоактивную метку на опухоли с помощью моноклональных антител.

Замечание. В русскоязычной биохимической литературе широко используются сокращения, аббревиатуры и термины на английском языке. Так, например, под названием *DOTATOC* (хелат ^{90}Y , рис. 11) скрыто соединение 2-[4-[2-[[[(2R)-1-[[[(4R,7S,10S,13R,16S,19R)-10-(4-aminobutyl)-4-[[[(2R,3R)-1,3-dihydroxybutan-2-yl]carbamoyl]-7-[(1R)-1-hydroxyethyl]-16-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-13-(1H-indol-3-yl)methyl]-6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-dithia-5,8,11,14,17-pentazacycloicos-19-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino]-2-oxoethyl]-7,10-bis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetic acid. В этой части книги мы также будем придерживаться этой тенденции.

Табл. 1. Радионуклиды, используемые в настоящее время для мечення моноклональных антител и производства РФП для радиотерапии рака.

Изотоп	T, час	Излучение	Максимальная энергия, кэВ	Максимальный пробег, мм
^{131}J	193	β	610	2,0
^{90}Y	64	β	2280	12,0
^{177}Lu	161	β	496	1,5
^{67}Cu	62	β	577	1,8
$^{186}\text{Re}^*$	91	β	1080	5,0
^{188}Re	17	β	2120	11,0
^{212}Bi	1	β	8780	0,09
^{213}Bi	0,77	α	>6000	<0,1
^{211}At	7,22	α	7450	0,08

*) Имеет место и γ -эмиссия.

В радиоиммунной терапии используются различные радионуклиды, являющиеся источниками разных видов излучений, которые могут быть присоединены к векторам для доставки в опухоли. К ним относятся: β -излучатели: ^{131}J (например, $[^{131}\text{J}]\text{-NP-4}$, $[^{131}\text{J}]\text{-hMN14}$, $[^{131}\text{J}]\text{-CC49}$, $[^{131}\text{J}]\text{-ChL6}$, $[^{131}\text{J}]\text{-B72.3}$, $[^{131}\text{J}]\text{-h-тозитумаб}$); ^{90}Y (например, $[^{90}\text{Y}]\text{-cT84.66}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-R1549}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-HMFG-1}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-MLN591R1}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-T84.66}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-NX-DTPA-BrE-3}$, $[^{90}\text{Y}]\text{-ибритумомаб}$), ^{177}Lu (например, $[^{177}\text{Lu}]\text{-MLN591R1}$ и $[^{177}\text{Lu}]\text{-CC49}$) и ^{186}Re (например, $[^{186}\text{Re}]\text{-p185HER2}$); излучатели низкоэнергетичных оже-электронов и электронов внутренней конверсии: ^{111}In (например, $[^{111}\text{In}]\text{-2IT-BAD-m170}$); $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{123}J , ^{125}J , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{67}Ga); α -излучатели: $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$, $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ (генераторы), ^{227}Th , ^{149}Tb , ^{210}Po и ^{211}At .

Ранее изотопы йода вводили пациенту в виде простых солей (например, в виде йодида натрия), что было достаточно для лечения заболеваний щитовидной железы. Однако, для борьбы с солидными опухолями (^{131}J) и циркулирующими злокачественными клетками (^{125}J), изотопы йода приходится включать в значительно более сложные соединения, обладающие биологической активностью.

Одно из перспективных направлений радионуклидной терапии, основано на использовании меченых радионуклидами пептидов (или комбинации различных пептидов, меченных одним или разными радионуклидами).

Пептиды (греч. *пептос* — питательный) — семейство веществ, молекулы которых построены из остатков α -аминокислот, соединённых в цепь пептидными (амидными) связями $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. Это природные или синтетические соединения, содержащие десятки, сотни или тысячи мономерных звеньев — аминокислот. Полипептиды состоят из сотен аминокислот, в противоположность олигопептидам, состоящим из небольшого числа аминокислот (не более 10-50), и простым пептидам (до 10).

Меченные радионуклидами пептиды позволяют бороться с опухолями, которые обладают пептидными рецепторами и устойчивы к препаратам химиотерапии.

Пептидные производные с молекулярным весом менее 1500 — альтернатива антител. Они существуют в организме, поэтому имеют склонность взаимодействовать с рецепторами, расположенными на клеточных мембранах. Рецепторная пептидная радионуклидная терапия позволяет уменьшить величину радиационной дозы, необходимой для борьбы с опу-

холями. Биологическая основанность подобного лечения базируется на хорошей кинетике проникновения и удержания в клетке радиопептида, что способствует успешному лечению, которое требует, чтобы время пребывания радионуклида в клетке соответствовало его периоду полураспада.

Преимущество пептида малых размеров заключается в быстром проникновении в ткани (из-за его гидрофильных свойств), в быстром клиренсе и низкой антигенности, а так же в лёгкости и дешевизне производства. Пептиды не могут преодолеть неповрежденные барьеры кровь/мозг (гематоэнцефалические барьеры), но способны проникать через нарушенные барьеры, существующие в недифференцированной глиобластоме. Небольшие изменения в размерах пептидов приводят к существенным изменениям в распределении радиопептида. Пептиды удаляются из тела через почки и способны накапливаться в них. Это обстоятельство следует учитывать при проведении терапии радиоактивными пептидами.

Радиопептидная терапия назначается больным раком с многократными неоперируемыми метастазами, причём опухоль должна экспрессировать (отображать на поверхности) соответствующий пептидный рецептор, а плотность рецепторов должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить требуемую радиационную дозу. Размер опухоли не влияет существенно на эффективность пептидной терапии. В пептиды удаётся включить различные радионуклиды, которые можно использовать как для получения томографических изображений, так и для терапии.

При сравнении терапевтической эффективности различных элементов было обнаружено, что злокачественные опухоли поглощают намного больше антител, меченных ^{111}In , чем меченных ^{111}J , поэтому с точки зрения борьбы с опухолями эффективность использования изотопов металлов выше изотопов галогенов. К сожалению антитела, меченные индием, сильнее, чем меченные йодом накапливаются в почках и печени, что является крайне нежелательным процессом, поскольку облучаются органы никакого отношения к онкологии не имеющие. Кроме того, йод выводится из организма с мочой, тогда как индий – через желчный пузырь, что также свидетельствует в пользу йодом меченных моноклональных антител.

Молекулы антител, меченные радиоактивным металлом, довольно объёмны, гидрофильны и к тому же несут электрический заряд. Они не разрушают в фосфолипидных мембранах и не могут проникать сквозь них. Поэтому они оказываются захваченными в клетках и прочно удерживаются в них. Удаляются они из клеток за счёт медленных процессов эритроцитоза. Это – одна из причин повышенного накопления радиоактивных металлов в опухоли. Радионуклиды металлической природы ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{213}Bi обладают хорошими свойствами «осёдлости», если находятся в устойчивых хелатах и соединены с белками и пептидами.

Изотопы йода (^{131}J и ^{125}J) обладают привлекательными для терапии ядерно-физическими свойствами, кроме того йод образует широкий набор химических соединений и на его основе можно создать большое разнообразие РФП, применимых для решения различных проблем онкологии. Важно, что в препаратах, созданных для йода, йод можно легко заменить на радиоактивный бром или астат, что ещё увеличивает диапазон применения препаратов.

В качестве линкера при работе с йодом можно использовать как незаряженное, так и положительно или отрицательно заряженное соединение. Положительно заряженные линкеры, включающие галопиридинкарбоксилат или гуанидинметилгалобензоат, демонстрируют повышенное удержание в клетках по сравнению с неполярными нейтральными линкерами. Использование устойчивой *D*-аминокислоты, содержащей основной пептид *D-Lys-D-Arg-D-Tyr-D-Arg-D-Arg* (*D-KRYRR*) как линкер для радиоактивного йода позволило увеличить заряд и молекулярный вес трассера, что увеличило клеточное удержание РФП. Захват опухолью и удержание в случае меченного йодом *D-KRYRR* сопоставимы с удержанием антител, меченных радиоактивными металлами. Недостатком *D-KRYRR* является высокое поглощение и удержание радиоактивности в почках и печени. Понизить удержание йода в почках можно применением отрицательно заряженных линкеров, например, *closo-dodecaborate*, *closo-decaborate*, *N-succinimidyl 3-iodo-[¹³¹J]-4-phosphonomethylbenzoate*, и *D*-пептидов с высоким отрицательным зарядом из-за включения глутамата в ДТПА.

Недостатком РФП, в больших количествах поглощаемых опухолью, является не только то, что они поступают в печень и почки, но и то, что они накапливаются и удерживаются в нормальных тканях, увеличивая вредную радиационную нагрузку на них. Для устранения этого недостатка используют маленькие фрагменты антител и пептидных лигандов, т.к. в отличие от моноклональных антител они короткое время пребывают в крови, что уменьшает гематологическую токсичность.

Новые терапевтические РФП характеризуются высокой функциональной эффективностью, а также клинической и радиационной безопасностью. Это, прежде всего: [¹⁵³Sm]-оксибифор; микросферы альбумина, меченные ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y; йодомикс (смесь ¹³³J, ¹³¹J, ¹³²J); микросферы альбумина и оксиэтилидендифосфорная кислота, меченные ¹⁸⁸Re; РФП на основе [¹⁶⁶Ho]-РАТ-7; пептиды, меченные ¹⁸⁸Re и ⁹⁰Y, РФП с α-излучателями.

Медь-67 (62 ч, β-излучатель) применяется в виде [⁶⁷Cu]-моноклонального антитела для радиоиммунотерапии рака толстой кишки и неходжкинской лимфомы

Скандий-47, (3.4 дн) используется в виде [⁴⁷Sc]-моноклональное антитело для радиоиммунотерапии опухолей.

17.5 Клиническое применение радиотерапии

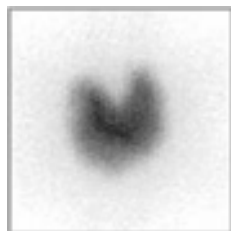
Радионуклидная терапия применяется для лечения злокачественных лимфом, рака щитовидной железы, гормонозависимых опухолей, при метастатическом поражении скелета и лимфатической системы, ревматоидных артритах, для лечения метастазов в печени, в лёгких, рака почки и предстательной железы. При некоторых формах злокачественных образований, например, при отдаленных метастазах дифференцированного рака щитовидной железы, радионуклидная терапия является единственно эффективным методом лечения. Показаниями к РНТ являются множественные метастазы в кости, болевой синдром и прогрессирование костных метастаз.

РНТ применяется для излечения отдаленных метастаз и диссеминированных опухолей. Она не имеет альтернативы при тяжелых формах тиреотоксикоза у больных с большим риском оперативного лечения.

В радиотерапии нашли применение РФП, меченные β -излучающими радионуклидами: Na^{131}J – для лечения болезней щитовидной железы и лимфомы, ^{32}P – для лечения болезни Полиситемия Вера, ^{32}P , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re – для уменьшения болей от костных метастаз, ^{165}Dy и ^{166}Ho – для облучения синовиэктомии, ^{90}Y – для лечения неходжкинской лимфомы и метастаз печени, ^{198}Au – для лечения злокачественной плевральной эффузии.

На начальном этапе развития радионуклидной терапии использовали сравнительно простые препараты ^{131}J (заболевания щитовидной железы) или ^{32}P (заболевания кроветворных органов и др.). Затем перешли к синтезу весьма сложных меченых молекул и вовлекли в создание РПФ природные соединения – белки, антитела, ДНК и др. Был существенно расширен и спектр применяемых в терапии радионуклидов.

Наиболее успешной метаболической радионуклидной терапией считается йодная терапия щитовидной железы, основанная на использовании ^{131}J . Йод – это элемент, необходимый для нормальной работы щитовидной железы. Подобно обычному йоду, радиоактивный йод проникает и накапливается в клетках щитовидной железы. Это позволяет использовать его в тестировании, диагностике и лечении заболеваний этого органа. Лечебный эффект основан на радиоактивности изотопа ^{131}J , который облучает изнутри всю железу β - и γ -излучением. 90% терапевтического эффекта обусловлено β -излучением с пробегом электронов в ~ 3 мм. Излучение



уничтожает как клетки железы (остатки самой ткани), так и опухолевые клетки, распространившиеся за её пределы. Лечение проходит практически безболезненно.

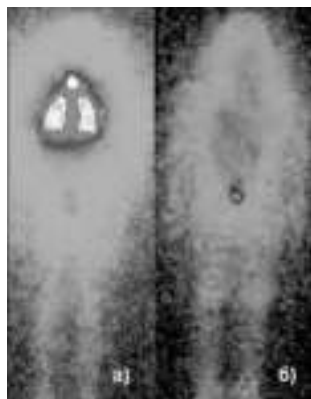
Рис. 10. Радиоактивный йод в щитовидной железе.

Данное лечение назначается пациентам, подвергшимся оперативному удалению щитовидной железы. Через 4 недели больному вводится радиойод (в виде раствора NaJ). Возможные остатки ткани щитовидной железы и опухолевые клетки обладают способностью захватывать йод и накапливать его (концентрация йода в опухоли в $2000 \div 10000$ раз выше, чем в нормальной ткани, что позволяет интенсивно облучать злокачественные клетки, не затрагивая окружающие ткани). Через сутки после приёма капсулы радиойода детектором излучения с области шеи получают информацию о наличии или отсутствии патологически функционирующей ткани. Сразу же производится обследование на гамма-камере с целью визуального определения места возможного расположения опухоли. Если тест положительный, то в дальнейшем необходимо проведение радиойодтерапии. Используемые удельные активности ^{131}J обычно составляют $1 \div 1,5$ мКи/кг, суммарная активность – до 1,5 Ки, диапазон доз при таком способе составляет от 20 до $40 \div 50$ Гр. Методика особенно эффективна и не имеет альтернативы при лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы с метастазами в кости.

Использование ^{131}J эффективно и при лечении доброкачественных заболеваний щитовидной железы, в том числе диффузного токсического зоба, сопровождающегося тиреотоксикозом, особенно в связи с большим

риском оперативного вмешательства и возможными его осложнениями. В процессе лечения радиоактивный йод избирательно повреждает активно функционирующие клетки щитовидной железы, избыточно продуцирующие тиреоидные гормоны.

При лечении онкологических больных с метастазами в кости и выраженным болевым синдромом, а также больных ревматоидным артритом применяются РФП, меченные β -излучателями. Радионуклиды, используемые для лечения костных метастазов, условно можно разбить на две категории:



опухолеспецифичные (^{131}I) и костноспецифичные (^{32}P , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{90}Y , ^{186}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu).

Рис. 11. Результаты радиойодтерапии папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в лёгкие (сцинтиграфия всего тела). Папиллярный рак щитовидной железы: а — после введения 30 мКи ^{131}I , б — после 13 курсов радиойодтерапии.

Для многих онкологических заболеваний (рак молочной железы, простаты и др.) характерно метастатическое поражение скелета. Метастазы в кости являются причиной сильного болевого синдрома, плохо поддающегося медикаментозному лечению. Как правило, метастазирование в костях имеет множественный характер, что

определяет не только интенсивность болей, но и обуславливает невозможность проведения хирургического лечения или дистанционной лучевой терапии. В таких случаях наиболее эффективным является использование тропных к метастатической ткани соединений, содержащих радионуклиды — источники β -излучения, способные воздействовать на опухолевую ткань и нервные окончания вокруг неё. При некоторых ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, деформирующий артроз) также имеет место сильно выраженный болевой синдром, вызванный множественными воспалительными и деструктивными изменениями в суставах. При интенсивных болях целесообразно использовать радиотерапевтические остеотропные препараты с целью внутреннего облучения очагов поражения.

Метастатический процесс в костях имеет множественный характер, что увеличивает невозможность выполнения хирургического лечения или дистанционной терапии. В этих случаях используют остеотропные РФП с целью «внутреннего облучения» очагов поражения.

Системная радионуклидная терапия предполагает подведение терапевтической дозы радиации в костные метастазы путём введения радиоактивных остеотропных препаратов на основе ^{89}Sr (метастарон или хлорид стронция). Показана высокая анальгетическая активность этого РФП при метастазах рака предстательной железы. Метастарон ($^{89}\text{SrCl}_2$) применяется для борьбы с костными метастазами при различных локализациях опухоли: рак простаты, молочной железы, лёгкого, почки, с невыявленным первичным очагом, с другими локализациями опухолей с множественными метастазами в кости.

Терапевтический эффект $^{89}\text{SrCl}_2$ основан на непосредственном внутрикостном облучении очагов метастатического поражения костей, так как РФП при внутривенном введении избирательно включается в костную

матрицу и его концентрация в костной ткани тем выше, чем более интенсив минеральный метаболизм. Применение $^{89}\text{SrCl}_2$ позволяет добиться положительного эффекта в виде полного исчезновения болей у 22 % и значительного уменьшения болевого синдрома у 70÷80% больных.

Табл. 2. Основные характеристики радионуклидов и РФП, применяющихся при метастазах в кости.

Радионуклиды и препараты	T (сут)	Макс. энергия β -излучения (МэВ)	Сред. энергия β -излучения (МэВ)	Энергия γ -излучения кэВ (%)
Sr-89 (^{89}Sr хлорид)	50,5	1,46	0,583	—
Sm-153 [^{153}Sm]-EDTMP / лекидронам/ [^{153}Sm]-оксабифор)	1,95	0,8	0,224	103(28)
Re-186 [^{186}Re]-HEDP	3.8	1.07	0.349	137(9)
Re-188 [^{188}Re]-HEDP/EDTMP	0.71	2.12	0.780	155(15)
P-32 [^{32}P]-ортофосфат)	14,3	1,70	0,695	—
P-33 [^{33}P]-ортофосфат)	25	0,25	0,077	—
Sn-117 [$^{117\text{m}}\text{Sn}$](+4) DTPA	14.03	Конверсия электронов	0,129 0,153	159(86)
Lu-177 [^{177}Lu]-EDTMP)	6.71	0.497 Конверсия электронов	0.133 0.014	113(64)

Радионуклид ^{153}Sm (46,2 ч) испускает как β -частицы с энергией 650, 720 и 820 кэВ с выходами 20, 40 и 40% соответственно, что достаточно для локального лучевого воздействия на очаги поражения, так и γ -кванты с энергиями 69,7 и 106 кэВ и выходами 5,4 и 28% соответственно, что даёт возможность регистрировать накопление и распределение препарата при помощи гамма-камеры.

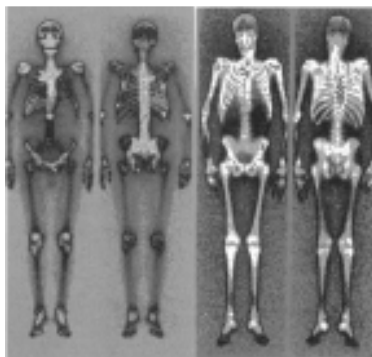


Рис. 12. Сцинтиграммы больных раком предстательной железы с метастазами в кости после введения самария-оксабифора, меченного ^{153}Sm , с различными вариантами накопления препарата: а – локализованное накопление РФП в метастазах при очаговом поражении; б – диффузное накопление при поражении костей (вид спереди и вид сзади).

Препарат [^{153}Sm]-оксабифор, предназначен для достижения стойкого обезболивания у онкологических больных с метастазами в кости и ревматических больных с выраженным болевым синдромом. Этот препарат вводят внутривенно. В течение первых суток происходит интенсивное накопление в костной системе, преимущественно в очагах поражения, где захват ^{153}Sm в три раза выше, чем в симметричных участках здоровой кости. С мочой в течение первых суток выводится 30÷40% от введенной активности, поэтому в течение первых двух суток следует соблюдать особые гигиенические правила. Оставшаяся часть препарата фиксируется в костях, главным образом в патологических очагах, где постепенно распадается. Различной степени снижение интенсивности болевого синдрома имеет стойкий характер (более двух месяцев).

Дозировки, используемые в радионуклидной терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm (1,5 мКи на 1 кг веса тела для онкологических больных и 0,5 мКи на 1 кг веса тела для ревматических) не вызывают значимых радиотоксических последствий. Радионуклидная терапия этим РФП является эффективным средством против болевого синдрома при метастатических и деструктивно-воспалительных поражениях костей. Кроме того, препарат можно рассматривать как средство, тормозящее развитие опухолевой ткани в метастазах. Низкая энергия β -частиц ^{153}Sm приводит к значительному уменьшению нежелательной дозовой нагрузки на костный мозг по сравнению с РФП на основе ^{89}Sr .

К положительным качествам ^{153}Sm следует отнести его относительно короткий период полураспада (46,2 ч), что позволяет применять его в комплексных схемах лечения, включающих химио- и лучевую терапию, а также сцинтиграфию. Кроме того, препарат имеет самую низкую стоимость среди своих аналогов. Применение препарата позволяет купировать болевой синдром, снизить потребление анальгетиков и улучшить качество жизни тяжелого контингента онкологических больных с метастатическими поражениями костей и болевым синдромом.

Фосфор-32 селективно концентрируется в быстро делящихся клетках костного мозга. Поэтому фосфаты, меченные ^{32}P , используют для борьбы с раковыми клетками в костном мозгу. [^{32}P]-Фосфат хрома применяется в борьбе с раком яичников. В последнее время химиотерапия вытесняет этот метод из онкологии.

После разработки лабораторного изотопного генератора ^{188}Re этот изотоп стал применяться как в онкологии, так и при лечении больных сердечно-сосудистой патологией.

Как уже упоминалось, таргетная радиотерапия использует антитела, меченные радиоактивными метками, для доставки источников излучения непосредственно в опухоль. Современная фармацевтическая промышленность поставляет препараты [^{90}Y]-ибритумомаб тиуксетан и [^{131}I]-тоситумомаб для лечения распространенной неходжкинскинской лимфомы, рака печени, лёгкого, мозга, простаты, щитовидной железы, молочной железы, яичников, поджелудочной железы и лейкомии.

Радиоиммунотерпия успешно применяется для лечения В-клеточных лимфом, опухолей желудочно-кишечного тракта, злокачественных глиом, поверхностных опухолей мочевого пузыря с использованием моноклональных антител, меченных ^{131}I , ^{90}Y , ^{111}In . Лечение многих опу-

холей человека, имеющих рецепторы к соматостатину, проводится с использованием связанных с ^{90}Y и ^{111}In аналогов соматостатина.

Вертебропластика — укрепление повреждённого тела позвонка с помощью костного цемента (специальной пластмассы). Радионуклидная вертебропластика предназначена для борьбы с метастатическими поражениями костей. Она предполагает введение радионуклида ^{90}Y , ^{188}Re в составе костного цемента в область метастатического поражения позвоночника.

Известно, что в химиотерапии для лечения лимфом используется антиген В-клеток $CD20$ — трансмембранный белок, образующий ионные каналы и участвующий в регуляции апоптоза. При этом основным препаратом является ритуксимаб — антитело для лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями. Конъюгирование антител с радиоизотопами позволило достичь высокой специфичности радиотерапии и, соответственно, высокой эффективности лечения. В настоящее время для лечения неходжкинских лимфом применяют два антитела: ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и ^{131}J -тозитумомаб (*Bexxar*), в состав которых входят антитела к $CD20$. Радиоконъюгаты в сочетании с химиотерапией используются для индукционной терапии перед трансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови.

Другими конъюгатами являются комплексы ритуксимаба с ^{211}At , ^{186}Re или ^{227}Th к $CD22$. Их применение основано на свойстве рецептора быстро интернализироваться, что делает антитела средствами доставки различных конъюгатов. К таковым могут быть отнесены инотузумаб озогамидин (CMC^*544) анти $CD22$ антитело, конъюгированное с калихамицином, эпратузумаб тетраксен — конъюгат антитела с изотопом ^{90}Y или ^{131}J и HA22 (CAT^*8015) — конъюгат моноклонального антитела с токсином *Pseudomonas*. Сейчас ведётся изучение комбинаций ^{90}Y -эпратузумаб тетраксена и велтузумаба у больных агрессивными и фолликулярными лимфомами. Кроме того, предпринимаются попытки создания поливалентных антител (например, анти $CD20/22$).

Для альфа-терапии применяют некоторые короткоживущие или быстро выделяющиеся из организма изотопы (радон, дочерние продукты распада актинона и др.), испускающие α -, β - и γ -излучение; однако при проведении α -терапевтических процедур основной вклад в облучение вносят α -частицы. Долгоживущие α -излучающие изотопы для альфа-терапии не применяются из-за опасности неконтролируемого длительного воздействия при попадании их внутрь организма больных и обслуживающего персонала, а также из-за слишком малых пробегов испускаемых ими α -частиц.

Наиболее старым, но до сих пор не утратившим своё значение вариантом радионуклидной терапии, является радонотерапия, под которой понимают метод физиотерапии, в котором радон в микродозах используется в лечебных ваннах.

Радонотерапия — это различные методы физиобальнеолечения, при которых лечебный эффект достигается за счёт воздействия на организм излучений радона (^{222}Rn , $T=3,8$ дн) и его дочерних продуктов.

Осуществляют радонотерапию в виде радоновых ванн, питья радоновой воды, микроклизм, орошений, вдыхания воздуха, обогащенного радоном, и т.д., а также наложением на определённые участки кожи больного

радиоактивных повязок (аппликаторы с дочерними продуктами радона и торона) или мазей. Альфа-терапевтические процедуры благотворно влияют на функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, эндокринных желёз, сердечно-сосудистой системы; оказывает успокаивающее, обезболивающее, противовоспалительное действие и пр. Они показаны при заболеваниях периферической нервной системы, фантомных болях, невралгии, тиреотоксикозе и т. п. Радоновую терапию применяют на бальнеологических курортах с природными радоновыми факторами (вода, воздух): в Пятигорске, Цхалтубо, Белокурихе, в Брамбахе, Гаштейне, Яхимове и др. и во внекурортных условиях.

Помимо радионуклидов из радиоактивного ряда радия, в радионуклидной терапии нашли применение другие природные нуклиды, а также многочисленные техногенные радионуклиды – источники α -излучения.

Радиоиммунотерапия обеспечивает клеточно-направленную доставку α -излучающего радионуклида с помощью специфических молекул-носителей к очагам опухолевого роста. Направленная альфа-терапия перспективна для лечения таких онкологических заболеваний, как рак желудка, лимфотические узлы, острая миелоидная терапия, опухоли мозга, миелома, хроническая лимфатическая лейкемия, рак поджелудочной железы, меланома. Альфа-излучатели используются в качестве источников облучения эндотелиальных клеток в коронарных артериях после аортокоронарного шунтирования.

Табл. 3. Использование некоторых α -излучателей и РФП на их основе для терапии рака.

Изотоп	Носитель	Злокачественная опухоль
^{211}At	<i>Anti-tenascin IgG</i>	<i>Glioblastoma Multiforme (GBM)</i>
^{213}Bi	<i>MX35F(ab')₂</i> <i>Anti-CD33IgG</i> <i>Anti-neurokinin receptor peptide</i> <i>Anti-CD20 IgG (Retuxinab)</i>	<i>Ovarian</i> <i>Leukemia (AML or CML)</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Relapsed/refractory Non-Hodgking's lymphoma (NHL)</i>
^{223}Ra	<i>9.9.27 IgG</i> <i>RaCl₂</i>	<i>Melanoma</i> <i>Skeletal breast and cancer metastases</i>

Основной мишенью для РФП с α -излучающими радионуклидами являются рассеянные раковые клетки, циркулирующие по организму, и небольшие метастазы. При использовании для таких целей α -излучателей активность РФП может быть в сотни раз меньше, чем при использовании β -излучателей. В целом, токсичность α -излучающих РФП существенно меньше токсичности β -излучающих препаратов.

Использование ^{223}Ra (11,4 дн) в радиоиммунной терапии сдерживается отсутствием подходящих комплексообразующих соединений для радия, однако, теперь РФП изготавливают капсулированием ^{223}Ra в липосомы. Коммерческий продукт под названием альфарадин представляет собой водный раствор $^{223}\text{RaCl}_2$, NaCl и цитрата натрия. В настоящее время он нашёл применение в таргетной терапии злокачественных опухолей, для снятия болевого синдрома при метастазах в костях, для терапии пациентов с метастазами в кости при симптоматическом гормоннезависимом раке предстательной железы. Ожидается, что в дальнейшем показаниями к

применению альфарадина могут быть метастазы в кости на фоне рака лёгких, молочной железы и почек.

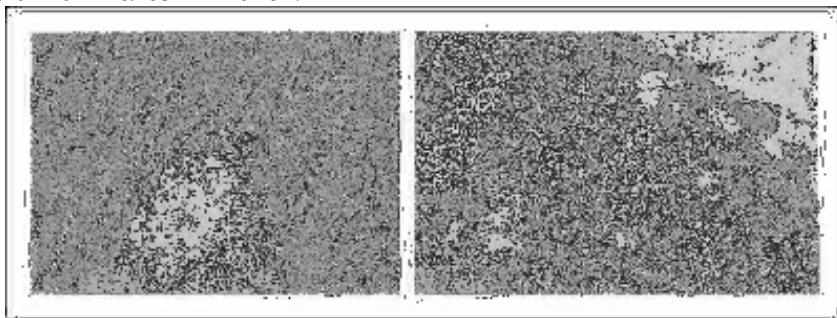


Рис. 13. Микроавторадиография распределения треков α -частиц в нормальной *spongyous* кости собаки (слева) и в зоне *osteoblastic* (справа).

Препараты в виде липосом с ^{223}Ra были успешно испытаны в экспериментах на собаках. Радий-224 перспективен для борьбы с метастазами в костях, его так же применяют для синтеза терапевтических препаратов на основе радионуклида ^{212}Bi . Актиний-225 (10 дн) можно применять для лечения рака простаты, молочной железы, мозга, костей, желудка, поджелудочной железы, яичников и таких онкологических заболеваний, как меланома, мезотелиома, лейкемия. Для этого радионуклиды нужно встроить в искусственные модульные нанотранспортёры полипептидной структуры, обеспечивающие адресную транспортировку радионуклида к клетке или клеточному компоненту, например, ядру. ^{225}Ac -антитело *HuM195* испытывается в борьбе с лейкемией.

Главная проблема использования рассматриваемых здесь изотопов в радиотерапии – относительно короткие периоды полураспада большинства α -излучателей: ^{211}At (7,2 ч, $E_\alpha=5,98$ МэВ, $R=50$ мкм), ^{212}Bi (60,6 мин) и ^{213}Bi (45,6 мин). Это усложняет их использование для мечения антител (иммуноглобулинов) – молекул большого размера, и создаёт проблемы даже для использования меченых низкомолекулярных пептидов. Для преодоления подобных проблем предложена концепция *in vivo* генераторов. В этом случае, используется долгоживущий α -излучатель, например, ^{225}Ac (10 дн) или ^{227}Th , распадающийся на цепочку короткоживущих α -излучающих дочерних нуклидов, которые уже самим организмом направляются в больной орган. Например, ^{223}Ra (11,43 дн) – дочерний продукт распада – ^{227}Th (18,72 дн) – накапливается в костях и облучает находящиеся там метастазы.

Торий-227 обладает свойствами, ценными для радиоиммунотерапии: его можно прочно прикрепить к антителам с помощью бифункциональной ДОТА; он нарабатывается в любых количествах по простой технологии; его можно перемещать на довольно большие расстояния; средняя энергия α -частиц (5.9 МэВ) хорошо подходит для инактивации опухолевых клеток; хорошо известны механизмы миграции его самого и продуктов его распада по организму и токсические свойства. Обычно ^{227}Th соединяют с моноклональными антителами ритуксимаб и транстумаб. При введении в организм РФП с ^{227}Th в теле пациента начинает действовать *in vivo* генератор α -излучающего изотопа (^{223}Ra).

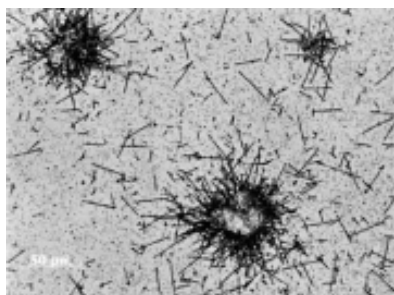


Рис. 14. Закрепление Th-227-герцептина на клетках BT-474. Треки образованы отдельными α -частицами, испускаемыми ^{223}Ra и продуктами его распада, накопившимися на поверхности клеток.

Радиофармпрепараты на основе ^{213}Bi и антител, например, $[^{213}\text{Bi}]\text{-M195}$, можно применять для лечения лейкемии, в том числе форм, невосприимчивых к химиотерапии.

В первое время для целей РИТ применяли At(7,2 ч) и ^{212}Bi (60,5 мин.). Однако, эти α -излучатели имеют относительно короткие периоды полураспада, ограничивающие время обработки больных органов. Поэтому в качестве альтернативного α -излучателя стали использовать ^{225}Ac (10 дн), свойства которого, отвечают требованиям, предъявляемым к радионуклидам для радиотерапии. Кроме того, ^{225}Ac может служить в течение продолжительного времени источником для получения короткоживущего ^{213}Bi .

Один распад ^{225}Ac приводит к испусканию трёх α -частиц с энергией около 6 МэВ непосредственно в месте нахождения исходного атома актиния. Среди дочерних продуктов распада актиния имеются два радионуклида со сравнительно большими периодами полураспада ^{213}Bi (45,6 мин) и ^{209}Pb (3,25 ч), что могло бы привести к большим радиационным эффектам. Однако выносимый кровотоком из опухоли ^{213}Bi сильно разбавляется в теле пациента, что снижает радиационный эффект. Снижение сравнительно небольшой дозы от возникающего в печени мягкого β -излучателя ^{209}Pb может быть достигнуто путём внутривенного введения раствора ЭДТА. Существует молекулярная конструкция, которая доставляет атом ^{225}Ac не на поверхность раковой клетки, а в её ядро. В этом случае оболочка раковой клетки служит неким барьером, который защищает кровоток от попадания

в него дочерних продуктов естественного распада ^{225}Ac .

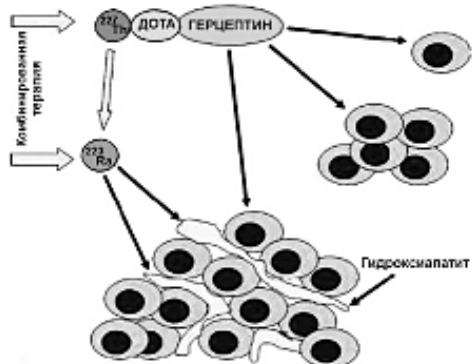


Рис. 15. Схема комбинированной стратегии с использованием цепочки $^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{227}\text{Th} \rightarrow ^{223}\text{Ra} \rightarrow$. $[^{227}\text{Th}]\text{-герцептин}$ поставляет излучатель к метастазам опухолей скелета. На отдельные злокачественные клетки он действует непосредственно, но в крупные солидные опухоли препарат проникнуть не может. Однако он генерирует ^{223}Ra , который легко диффундирует в опухоль и своим излучением разрушает её.

Перспективы ^{225}Ac связаны с тем, что это – α -излучатель, сочетающий локальность действия с кратким сроком существования в организме. Его получают облучением протонами ториевых мишеней. Для него подобраны молекулярные транспортеры, доставляющие препарат через мембрану в клетки-мишени. У этого изотопа период полураспада $T=10$ дн, что делает его гораздо более подходящим для лучевой терапии, чем ^{213}Bi (46 мин). Не только ^{225}Ac , но и его продукты рас-

пада испускают α -частицы, которые убивают клетки рака в организме. К сожалению, внутривенное введение простых комплексов ^{225}Ac приводит к нежелательному накоплению радиоактивных веществ в костях и печени сроком на десятки лет. В результате, после того, как клетки рака были быстро уничтожены α -частицами от ^{225}Ac , радиация от актиния и его продуктов распада стимулировала новые мутации. Решить эту проблему пытались путём связывания ^{225}Ac такими хелатирующими агентами как цитрат, этилендиаминтетрауксусная кислота, диэтилтриаминпентауксусная кислота и др. Это уменьшило накопление актиния в костях, но выведение его из организма оставалось медленным. Лучшие результаты были получены с таким хелатирующим агентом как ДОТА, соединённым с трастузумабом, моноклональным антителом, взаимодействующим с *HER2/neu*-рецептором. Подобные РФП эффективны в борьбе с лейкемией, лимфомой, нейробластомой, раками молочной железы и простаты.

Хелатор *p*-SCN-бензил-ДОТА позволяет метить моноклональные антитела ^{227}Th (18,7 дн, α -излучатель, материнский изотоп другого α -излучателя ^{223}Ra (11,4 дн)). Исследования с CD-20 человека продемонстрировали высокий терапевтического потенциал [^{227}Th]-мабтера.

Комбинированная стратегия, основанная на использовании некоторой цепочки генетически связанных радионуклидов (например, $^{227}\text{Ac} \rightarrow ^{227}\text{Th} \rightarrow ^{223}\text{Ra} \rightarrow$), применяется для борьбы с солидными опухолями. Дело в том, что солидные опухоли имеют плохопроницаемые для моноклональных антител барьеры, тогда как маленькие катионы радия такой барьер легко преодолевают и проникают в метастазы. В стратегии *in vivo* - генератора иммуноконъюгаты доставляют ^{227}Th на поверхность скелетных метастаз от рака груди или простаты; образовавшийся ^{223}Ra локализуется в гидроксипатите и своим α -излучением уничтожает находящиеся поблизости злокачественные клетки.

В целом, по данным доклинических испытаний, можно утверждать, что α -излучатели, действуя совместно с моноклональными антителами, способны проявлять высокую терапевтическую эффективность при борьбе с такими заболеваниями, как острая миелоидная лейкемия, метастазирующая меланома, а также солидные опухоли, включая рак простаты, молочной железы и желудка.

Некоторые α -излучатели одновременно испускают как γ -излучение, что обеспечивает возможность снятия сцинтиграммы, так и α -частицы, обеспечивающие терапевтический эффект. Примером может служить использование [^{213}Bi]-*HuM195* ([^{213}Bi]-CHX-A-диэтилтриаминпента-уксусной кислоты, (ДТПА)-*HuM195*-анти-CD33) для диагностики (фармакокинетика и дозиметрия) и лечения больных лейкемией.

Астат-211 (7,2 ч, α (100%), $E_{\alpha}=0,687$ МэВ, $E_{\alpha}=5,87$ МэВ) перспективен для терапии асцитных опухолей, ^{253}Fm (20,5 дн, α (100), $E_{\alpha}=6,68$ МэВ и ^{255}Fm (20,1 ч, α (100), $E_{\alpha}=7,02$ МэВ – для терапия лейкемии с моноклональными антителами.

Сейчас большие надежды возлагаются на использование в таргетной терапии РФП, меченных изотопами – излучателями оже-электронов и электронов конверсии. При использовании таких излучателей радионуклид должен быть доставлен в ядро злокачественной клетки, причём как можно ближе к молекуле ДНК (желательно, чтобы он оказался вблизи цен-

тральной оси двойной спирали ДНК). Наиболее перспективными лигандами для целенаправленной доставки оже-электронных излучателей к ДНК считаются аналоги нуклеозидов.

Аналоги нуклеозидов – ингибиторы обратной транскриптазы. Имеют слегка измененную структуру природных нуклеозидов: тимидина, цитидина и др.

В настоящее время в клинике успешно испытан аналог тимидина 5-йод-2-дезоксисуридин (J - dUR), меченный ^{125}J или ^{123}J (в некоторых случаях йод заменяли на ^{77}Br). Проведённые на мышах эксперименты с разными изотопами – излучателями оже-электронов – показали, что числа актов радиоактивного распада, необходимых для одинаковой гибели клеток образуют последовательность $[^{77}Br]-dUR > [^{123}J]-dUR > [^{125}J]-dUR$. Хотя $[^{77}Br]-dUR$ и $[^{123}J]-dUR$ менее эффективны в инактивации клеток, они более привлекательны для клинической практики из-за их более коротких периодов полураспада (57 ч и 13.2 ч, соответственно, по сравнению с 60 дн для ^{125}J), что лучше сопоставимо с временем жизненного цикла клеток опухоли. Более короткие периоды полураспада увеличивают концентрацию радионуклидов, инкорпорированных в ДНК, по сравнению с окружающим пространством. К тому же, эти изотопы позволяют получать изображения методом ОФЭТ.

Были проведены оценки необходимых активностей и радиационных доз при прицельной терапии с излучателями оже-электронов. Оказалось, что в случае циркулирования по телу больного 1 г рассеянных клеток и малых метастазов, 60 распадов ^{125}J в пределах молекулы ДНК уменьшает выживание клеток на 50%, а 1000 распадов полностью разрушает клетки. Для такого эффекта требуется 0,1 МБк радионуклида, что приведёт к поглощенной дозе в 5 мЗв, т.е. примерно соответствует ежегодной дозе, получаемой человеком от естественных источников излучения.

17.6 Дозиметрия и техника безопасности в радионуклидной терапии

В медицинских учреждениях работа с открытыми источниками радиоактивного излучения проводится в соответствии с Федеральным законом РФ от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», постановлением Правительства РФ от 24.07.2000 № 554 «Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе РФ и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.06. 2008 г. № 36 «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников».

Санитарные правила (СП) устанавливают основные требования по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения, а также окружающей среды при проведении лучевой терапии с использованием открытых радионуклидных источников ионизирующего излучения (радионуклидная терапия).

Согласно СП терапевтические процедуры с открытыми радионуклидными источниками могут проводиться только в тех учреждениях, которые имеют специализированные подразделения радионуклидной терапии, оснащены радиометрической и дозиметрической аппаратурой и оборудо-

ванием для работы с открытыми источниками излучения, имеют санитарно-эпидемиологические заключения о соответствии условий работы с источниками ионизирующего излучения санитарным правилам и лицензии. В терапевтических процедурах с открытыми радионуклидными источниками должны использоваться только те РФП, аппаратура, оборудование, технологии, методы, которые разрешены к клиническому применению в установленном порядке.

Используемые в терапевтических процедурах радионуклиды как источники внутреннего облучения разделяются по степени радиационной опасности на четыре группы в зависимости от минимально-значимой активности (МЗА) в соответствии с ОСПОРБ-99:

- группа А: МЗАА = 10^3 Бк;
- группа Б: МЗАБ = 10^4 и 10^5 Бк;
- группа В: МЗАВ = 10^6 и 10^7 Бк;
- группа Г: МЗАГ = 10^8 и более Бк.

При выборе РФП следует отдавать предпочтение радионуклидам, относящимся к группам меньшей степени опасности.

Единоличную ответственность за проведение медицинской процедуры несёт врач-радиолог, проводящий процедуру, который и принимает окончательное решение о типе и методике ядерно-медицинской процедуры. Он для каждого конкретного больного выбирает наиболее подходящий РФП, определяет методику процедуры, а также наименьшую возможную активность РФП. При планировании процедур радионуклидной терапии непосредственное участие обязательно принимает специалист по медицинской физике.

При выявлении ошибочного введения **диагностического** РФП врач-радиолог должен принять решение на повторное введение РФП. При выявлении ошибочного введения **терапевтического** РФП данная процедура должна быть квалифицирована как радиационная авария.

При оформлении эпикриза лечащий врач должен указать суммарную эффективную дозу наружного и внутреннего облучения, полученную пациентом в данном медицинском учреждении от проведённых рентгено-радиологических процедур.

Лечебные протоколы клиник предусматривают введение пациенту определенных величин активности радионуклида в зависимости от вида и тяжести заболевания, а иногда и от веса больного. Индивидуальная оценка поглощенных доз органом – мишенью достаточно сложна, т.к. требует радиометрических исследований кинетики РФП и точного знания массы облучаемого органа и проводится редко. Обычно лучевую нагрузку на пациента оценивают по табулированным данным, полученным по результатам применения MIRD-формализма – математического аппарата дозиметрии внутреннего облучения от инкорпорированных радиоактивных соединений. MIRD-формализм основан на вычислении доз в органах-мишенях при их облучении от органов-источников, для чего предварительно методом Монте-Карло рассчитывают средние поглощенные дозы в органах-мишенях на единицу накопленной активности в органах-источниках с учётом динамики накопления и выведения РФП из последних.

Значительные трудности возникают при дозиметрическом планировании и контроле доз внутреннего облучения патологических очагов и

нормальных тканей. Особенно это относится к облучению критических по радиочувствительности органов, прежде всего основного органа кроветворения – красного костного мозга, неравномерно распределённого по всему скелету. Именно возникающие при этом явления миелотоксичности ограничивают функциональные возможности радионуклидной терапии и представляют собой наиболее важный фактор в обеспечении радиационной безопасности пациентов.

Во время пребывания в «активной» палате больного периодически вызывают в кабинеты отделения радионуклидной терапии, где находится гамма-камера или клинический радиометр, для проведения измерений функции удержания терапевтической активности РФП в органах-мишенях. Измерения мощности дозы гамма-излучения от тела амбулаторных больных с введённой терапевтической активностью РФП проводят в том же пункте радиационного контроля, в частности, для пациентов после нахождения для выдержки на распад РФП в помещении дневного пребывания. При этом мощность дозы на расстоянии 1 м от тела пациента на выходе из отделения радионуклидной терапии не должна превышать 3 мкЗв/ч.

Радиационная безопасность персонала обеспечивается тщательным выполнением всех установленных операций по подготовке РФП, их введению в организм пациентов, по пребыванию больных в «активных» палатах. Сюда же относятся технологии сбора, хранения и удаления различных радиоактивных отходов (РАО), образующихся при работе подразделений радионуклидной диагностики и терапии.

В подразделениях ядерной медицины важным элементом системы обеспечения радиационной безопасности является радиационный контроль уровней облучения персонала. Он включает индивидуальный дозиметрический контроль внешнего облучения персонала γ -квантами и β -частицами от радионуклидных источников; индивидуальный радиометрический контроль уровней инкорпорации радионуклидов у персонала; измерения уровней радиоактивного загрязнения рабочих поверхностей, одежды и кожных покровов работающих; измерения мощности поглощенной дозы излучения на рабочих местах; измерение объёмной активности радиоактивных аэрозолей в воздухе рабочих помещений; дозиметрический контроль твёрдых РАО перед их удалением; радиометрический контроль загрязнённой спецодежды и сменной обуви персонала; радиометрический контроль больничной одежды и обуви от больных при их выписке из отделения радионуклидной терапии, а также полотенец и постельного белья из «активных» палат; радиометрический контроль состава и активности сбрасываемых в хозяйственно-бытовую канализацию вод с жидкими РАО.

Конкретные значения уровней профессионального облучения персонала подразделений ядерной медицины варьируют в широких пределах: эффективная доза профессионального облучения составляет от 0,5 мЗв/год для врачей до 6,0 мЗв/год для процедурных медсестер, занятых подготовкой и введением РФП.

В соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ) для лиц из населения установлен предел по эффективной дозе 1 мЗв/год. В эту дозу техногенного облучения не входит вклад от медицинских радиологических процедур. Это означает, что для каждого индивидуума из населения не следует учитывать ту лучевую нагрузку, которую данный человек полу-

чил при прохождении собственной лучевой терапии. Однако это отнюдь не означает, что не нужно учитывать те дозы облучения, которые получает данный индивидуум от медицинского облучения других лиц из населения. Эти дозы техногенного облучения принципиально отличаются от доз собственного медицинского облучения тем, что они не приносят непосредственной пользы для здоровья данного индивидуума, и поэтому должны быть ограничены.

После введения в организм диагностической или терапевтической активности РФП пациент сам становится источником облучения отдельных лиц из населения. В эту группу входят родственники, в том числе дети, и лица, которые осуществляют уход за больным. Сюда же относятся коллеги по работе, пассажиры общественного транспорта, которым пользуется больной, и другие лица, находящиеся в контакте с этим пациентом.

Обычные медицинские точнее активности РФП на одного пациента составляют для большинства радиоизотопов $5 \div 20$ мКи ($3 \div 10$ мКи – для ОФЭКТ, ПЭТ; $10 \div 20$ мКи – для РИТ; могут быть больше при брахитерапии и оже-терапии).

Эффективные дозы внутреннего облучения пациентов при радионуклидной терапии зависят от возраста пациента. Так, для детей при внутривенном введении ^{32}P -фосфата дозы из расчёта на единицу введенной активности равны 22,0, 10,0, 5,10, 3,0, 2,20 мЗв/МБк для пациентов в возрасте 1 год, 5, 10, 15 и более 15 лет, соответственно. Дозы зависят от типа изотопа, вида комплекса, в котором находится радионуклид и от типа дополнительных мероприятий. Например, для пациентов в возрасте 15 лет использование РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАГЗ приводит к дозам 0,010, 0,011 и 0,0098 мЗв/МБк, применение препаратов ^{123}I -МИБГ, ^{131}I -альбумин и ^{131}I -гиппуран – к дозам 0,015, 1,12 и 0,83 мЗв/МБк, соответственно, введение ^{131}I -йодида натрия без блокировки щитовидной железы даёт дозу 37 мЗв/МБк, а с блокировкой щитовидной железы только 0,088 мЗв/МБк.

18. МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ

Производство радионуклидов медицинского назначения – активно развивающийся раздел современной ядерной индустрии. Оно включает выпуск изотопов – γ - и β -излучателей, применяемых для лучевой терапии, в брахитерапии и внутритростной терапии. Это – долгоживущие изотопы, используемые как закрытые источники, предназначенные для внешнего облучения пациента. Их получают на промышленных атомных реакторах и мощных ускорителях. Способы их производства хорошо известны, и мы здесь на них останавливаться не будем.

Данная глава посвящена проблеме наработки короткоживущих и ультракороткоживущих изотопов (источников α - и мягкого β -излучения, позитронов, оже-электронов и электронов конверсии).

Это – изотопы для сцинтиграфии, однофотонной компьютерной томографии, позитронной томографии и радионуклидной терапии.

18.1 Производство изотопов на ядерных реакторах

Радиоактивные изотопы медицинского назначения производятся на промышленных (изотопных) ядерных реакторах, на высокопроизводительных ускорителях или на лабораторных изотопных генераторах.

Многие радионуклиды (в основном долгоживущие закрытые источники излучения или материнские изотопы для изотопных генераторов) нарабатывают на крупных реакторных установках (рис. 1) с потоком тепловых нейтронов не ниже 10^{13} н/(см²·с). Основным процессом является облучение нейтронами стабильных изотопов, с использованием ядерной реакции захвата нейтронов (n, γ). Примерами являются ядерные реакции: $^{88}\text{Sr}(n, \gamma)^{89}\text{Sr}$, $^{59}\text{Co}(n, \gamma)^{60}\text{Co}$, $^{191}\text{Ir}(n, \gamma)^{192}\text{Ir}$, $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$, $^{124}\text{Xe}(n, \gamma)^{125}\text{Xe}$; ^{125}J . Реже используются (n, p)-реакции, например, $^{32}\text{S}(n, p)^{32}\text{P}$, $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ (мишень – AlN, продукт $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$), $^{35}\text{Cl}(n, p)^{35}\text{S}$ и др.



Рис. 1. Ядерный реактор для производства изотопов.

Некоторые изотопы получают по реакции вынужденного деления тяжёлых ядер (уран, плутоний, торий) под действием нейтронов (n, f). Это – долгоживущие (например, ^{99}Mo , ^{131}J , ^{133}Xe) или короткоживущие (на-

пример, $^{137}_{55}\text{Cs}$, $^{147}_{61}\text{Pm}$, $^{90}_{38}\text{Sr}$) продукты деления. Зависимость выхода продуктов деления от его массового числа представлена на рис.2. Продукты деления легко отделяются от урана и получаются в изотопночистом виде (без «носителя»). Обычно медицинские реакторные изотопы имеют период полураспада от недели до нескольких лет.

Почти все радионуклиды, производимые на реакторах, являются нейтроноизбыточными и поэтому испытывают β -распад.

Современные производства на базе мощных атомных реакторов выпускают продукцию:

Рис. 2. Распределение продуктов деления ^{235}U тепловыми нейтронами по массам.

– медицинские генераторы радионуклидов $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$;

– микроисточники для брахитерапии с ^{125}J , ^{131}J , ^{90}Sr ;

– радиоизотопы медицинского и технического назначения ^{22}Na , ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{90}Y , ^{95}Zr , ^{106}Ru , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{114}In , ^{125}J , ^{127}Xe , ^{137}Cs , ^{144}Ce , ^{198}Au , ^{224}Ra , ^{225}Ra , ^{225}Ac , ^{232}Th , ^{232}U , ^{234}U , ^{235}U , ^{237}Np , ^{241}Am ;

– источники ионизирующего излучения $^{238}\text{Pu}/\text{Be}$, $^{241}\text{Am}/\text{Li}$, $^{241}\text{Am}/\text{Be}$, ^{22}Na , ^{60}Co , ^{90}Sr , ^{103}Pd , ^{125}J , ^{106}Ru , ^{137}Cs .

С целью организации производства короткоживущих реакторных изотопов медицинского назначения (с периодами полураспада менее недели) предпринимались неоднократные попытки создания компактных (как правило – жидко-солевых) атомных реакторов, размещать которые можно непосредственно на территории госпиталя. Однако до сих пор эти попытки не увенчались успехом.



18.2 Производство изотопов на ускорителях

Коротко- и ультракороткоживущие радионуклиды нарабатываются на ускорителях (в основном – на циклотронах).

Рис. 3. Циклотрон СС-18/9 (разработка ФГУП «НИИЭФА им. Д.В. Ефремова»).

На циклотроне ускоряются до высоких энергий протоны, дейтроны и другие лёгкие ионы.

На циклотроне осуществляют ядерные реакции: (p,n) (например, $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, $^{127}\text{J}(p,n)^{127}\text{Xe}$, $^{127}\text{J}(p,6n)$), (d,n) (например, $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$) и (p,α) (например, $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$) ядерные реакции. Важно учитывать, что сечения

таких реакций экстремально зависят от энергии бомбардирующей частицы (рис. 4). Поэтому для достижения максимального выхода целевого продукта, нужно подбирать оптимальную энергию H^+ или D^+ . При наработке ультракороткоживущих радионуклидов для ПЭТ используют протоны с энергиями 9÷19 МэВ, а для наработки короткоживущих радионуклидов для ПЭТ – с энергиями ~30 МэВ.

Циклотроны, выдающие пучки протонов с энергиями 0÷10 МэВ, позволяют набирать изотопы ^{18}F , ^{15}O , с энергиями 11÷16 МэВ – изотопы ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{22}Na , ^{48}V , с энергиями 17÷30 – изотопы ^{124}J , ^{123}J , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{22}Na , ^{48}V , ^{201}Tl , а с энергиями выше 30 МэВ – изотопы ^{124}J , ^{123}J , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O , ^{82}Sr , ^{68}Ge , ^{22}Na , ^{48}V .

Большинство получаемых на циклотронах радионуклидов являются нейтронообеднёнными и поэтому претерпевают либо позитронный распад, либо электронный захват.

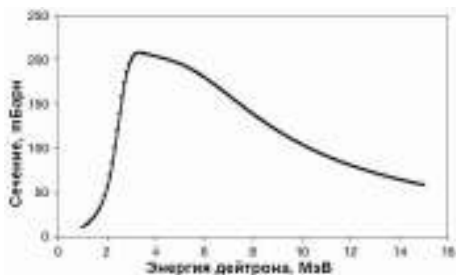


Рис. 4. Зависимость сечения реакции $^{14}N(d,n)^{15}O$ от энергии дейтронов.

Однако далеко не все радионуклиды медицинского назначения выпускаются на мощных циклотронах, а РФП на их основе – в хорошо оборудованных радиохимических лабораториях. Связано это с тем, что для снижения токсичности и дозовой

нагрузки на пациента, радионуклид должен обладать небольшим периодом полураспада, сравнимым с длительностью диагностики или терапии. Препараты, меченные изотопами с периодами полураспада менее суток, не имеет смысла производить в ядерных центрах, т.к. за время доставки в госпиталь, они почти полностью распадутся. Поэтому изотопы с $T < 7$ дн производят на компактных «медицинских» ускорителях, расположенных непосредственно на территории медицинского учреждения.

Компактный циклотрон (рис. 5) медицинского назначения обычно составляет единый комплекс с полностью автоматизированной лабораторией синтеза РФП химическими или биохимическими методами. Вся работа системы производства радиоизотопов, включая ускоритель и биосинтезатор, управляется компьютером. Производство изотопа реализуется путём



прохождения через серии меню на консоли управления. Оператор выбирает из меню требуемый картридж для производства изотопа. Все остальные процессы проводятся автоматически.

Рис. 5. Медицинский циклотрон для наработки ультракороткоживущих радионуклидов и автоматизированная система синтеза РФП.

Для наработки медицинских радионуклидов используется не только циклотроны, но и другие типы ускорителей, например,

линейные ускорители электронов, генерирующие жёсткое γ -излучение. На таком ускорителе осуществляется, например, ядерная реакция $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$. Довольно широко используется реакция фотоядерного расщепления ^{238}U , приводящая, в частности, к образованию ^{99}Mo – материнского нуклида ^{99m}Tc .

18.3 Производство изотопов на лабораторных генераторах

Если медицинское учреждение находится вдали от промышленных ядерных реакторов и ускорителей заряженных частиц, или в местах, куда затруднена регулярная доставка РФП, тогда прибегают к использованию изотопных генераторов, на которых производство РФП ведётся сочетанием радионуклидов с набором реагентов. На генераторах получение короткоживущих радионуклидов является задачей несложной и безопасной для персонала, генераторы транспортабельны, что даёт возможность наработки изотопа непосредственно в медицинских клиниках. При этом получение РФП стремятся вести на полностью автоматизированных установках с минимальным участием (или без всякого участия) радиохимика-фармацевта.

Изотопный генератор работает на основе системы двух генетически связанных между собой радионуклидов, причём один из них – более короткоживущий (дочерний) постоянно образуется в результате распада другого (материнского), имеющего больший период полураспада. дочерний нуклид при распаде превращается в стабильный или весьма долгоживущий изотоп. При этом целевой нуклид, являющийся изотопом другого (по сравнению с материнским) элемента, может быть быстро и многократно извлечён из лабораторного генератора, например, посредством пропускания жидкости (элюата) определенного состава через генератор.

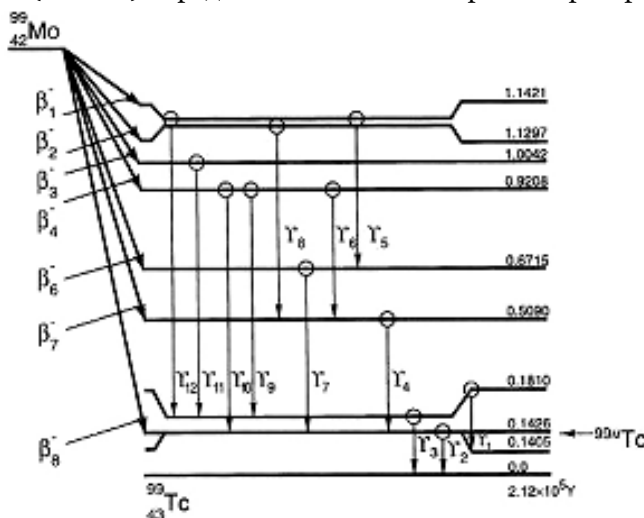


Рис. 6. Процессы распада в цепочке $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Tc}$.

В большинстве случаев генератор представляет собой колонку, заполненную сорбентом и оборудованную фильтром, предотвращающим вымывание исходного нуклида. Элюат должен быть стерил, не содержать материнского нуклида и иметь химическую форму, пригодную для непосредственного применения в клинике. Генератор обеспечен защитным

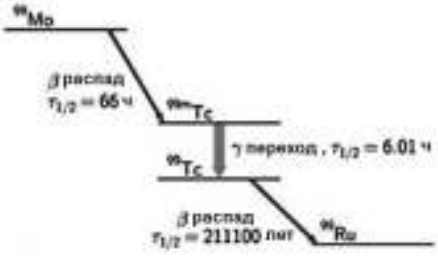
свинцовым кожухом и системой коммуникаций. Он прост и безопасен в эксплуатации в условиях больницы. Активность дочернего нуклида при элюировании из генератора определяется общими закономерностями, обусловленными кинетикой накопления и распада нуклидов.

В клинической практике используются следующие пары: ^{28}Mg — ^{28}Al , ^{68}Ge — ^{68}Ga , ^{87}Y — $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{81}Rb — $^{81\text{m}}\text{Kr}$, ^{90}Sr — ^{90}Y , ^{99}Mo — $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{113}Sn — $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{128}Ba — ^{132}J , ^{132}Te — ^{132}J , ^{188}W — ^{188}Re и др. Несколько факторов предопределяют выбор идеальной пары для использования в качестве генератора короткоживущих радионуклидов для РФП.

Они связаны с получением материнского радионуклида необходимого качества и количества по приемлемой цене, периодом полураспада, а также с характеристиками генератора, а именно: воспроизводимостью вы-

сокого выхода дочернего радионуклида в течение периода эксплуатации, радиационной стойкостью функциональных материалов и жизнеспособностью самого генератора.

Рис. 7. Схема радиоактивных превращений в генераторе технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$.



В настоящее время для целей радионуклидной диагностики чаще

всего используются генераторы технеция, индия, рения, рубидия и галлия. Рассмотрим их устройство и функционирование несколько подробнее.

В медицине широко применяется генератор ^{99}Mo (66 ч)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6,01 ч), на котором производится радиоактивный изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$, имеющий идеальный для скинтиграфии моноэнергетический спектр γ -излучения 140 кэВ (89%). Большая разница периодов полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{99}Mo позволяет использовать изотопный генератор для периодического выделения технеция.

Для получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в генераторах используют процесс распада ^{99}Mo :

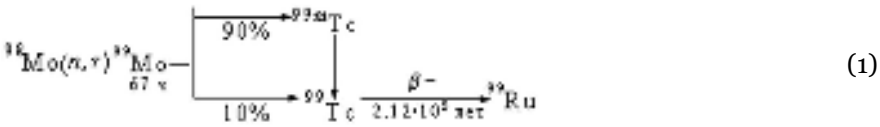


Схема накопления и распада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в генераторе представлена на рис. 7, а детальная схема распада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — на рис. 8.

Материнский радионуклид производят в ядерных реакторах по реакции: $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$.

Известны разные типы генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$, различающиеся по способу отделения дочернего изотопа: хроматографические, экстракционные и сублимационные. В хроматографических генераторах используют различие величин коэффициентов распределения Tc и Mo на сорбенте.

Генератор представляет собой стеклянную колонку, заполненную сорбентом. Нерастворимые соединения молибдена, включающие молибдат-ион $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ (или фосфомолибдат-ион, $\text{H}_4[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]_3^-$) достаточно прочно фиксированы на оксиде алюминия. Колонка заполнена стерильным физиологическим раствором. При β -распаде 87% ^{99}Mo образуется

^{99m}Tc в форме водорастворимых ионов пертехната (TcO_4^-). При этом испускается жёсткое γ -излучение с фотопиками 740 кэВ и 780 кэВ, для защиты которого используется мощный свинцовый контейнер. В свою очередь, продуктом распада ^{99m}Tc является $^{99}\text{TcO}_4^-$ ($T=2.10^5$ лет), вносящий ничтожный вклад в радиационную нагрузку на пациента, поскольку из 3700 Бк ^{99m}Tc образуется всего около 1 Бк ^{99}Tc . Менее 0,01% ^{99m}Tc превращается в стабильный ^{99}Ru путём β -распада, но эта величина также не оказывает практического влияния на значение поглощенной дозы радиации.

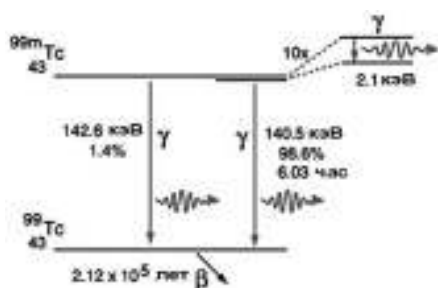


Рис. 8. Схема распада ^{99m}Tc .

Количество $^{99m}\text{TcO}_4^-$ в колонке постепенно возрастает. В дальнейшем уровень ^{99m}Tc в генераторе зависит как от распада ^{99}Mo и самого ^{99m}Tc , так и от интенсивности элюирования последнего для последующего использования. Элюирование – процесс получения

из генератора стерильного раствора препарата путём промывания колонки физиологическим раствором (элюентом).



Рис. 9. Схема медицинского генератора технеция.

При промывании колонки раствором хлорида натрия происходит обмен между ионами хлора и TcO_4^- , в результате которого образуется пертехнетат натрия, $\text{Na}(^{99m}\text{TcO}_4)$. Элюирующий физиологический раствор вымывает технеций, но оставляет на месте молибден. Выход ^{99m}Tc не менее 80%. Процедура вымывания может производиться несколько раз в день в течение 10 дней, после

чего требуется замена генератора на свежий. Необходимость замены генератора связана с уменьшением активности ^{99}Mo вследствие распада, а также с загрязнением технеция молибденом. Вымываемый раствор $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ поступает в систему синтеза меченых соединений. Элюат может быть использован как в качестве самостоятельного РФП, так и для изготовления различных препаратов с помощью специальных наборов реагентов.

Максимальное накопление ^{99m}Tc в генераторе $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ происходит через 23 часа после каждой операции отделения изотопа от материнского ^{99}Mo , однако уже через 6 часов содержание технеция составляет половину от максимального. Это позволяет проводить выделение ^{99m}Tc несколько раз в день.

Изменения во времени активности обоих изотопов представлены на рис. .5. Здесь предполагается, что каждые 24 часа технеций полностью удаляется из генератора.

При превращении ^{99}Mo только в ^{99m}Tc равновесная активность последнего должна быть равна

$$A_{Tc} = \frac{A_{Mo} T_{Mo}}{T_{Mo} - T_{Tc}} = \frac{67}{61} A_{Mo} = 1,1 A_{Mo} \quad (2)$$

Однако, поскольку только 86% ^{99}Mo переходит в ^{99m}Tc , то равновесная активность ^{99m}Tc будет равна лишь 95% от активности ^{99}Mo . За 24 часа (четыре периода полураспада ^{99m}Tc), активность ^{99m}Tc составит 94% от предельно возможной активности. Таким образом, максимальная активность скачиваемого ^{99m}Tc равна 84% от активности ^{99}Mo .

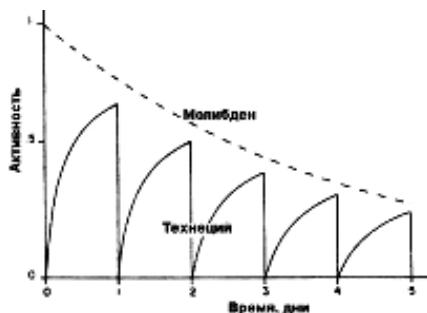


Рис. 10. Изменение активностей Мо и Тс в генераторе технеция при «доении» колонки с молибденом с целью извлечения технеция.

В диагностике применяют комплексы ^{99m}Tc , обладающие той или иной органотропностью. Их готовят с помощью специальных реагентов, которые расфасованы во флаконы.

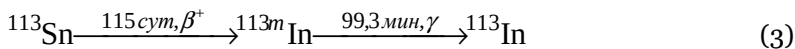
Приготовление РФП сводится к простому смешиванию реагента и элюата, однако в ряде случаев требует специальных манипуляций или является многостадийным.

Генератор ^{113}Sn (115 дн, β -излучатель)/ ^{113m}In (99,3 мин, γ -излучатель, $E_{\gamma}=392$ кэВ) предназначен для наработки изотопа ^{113m}In .

Этот генератор позволяет получать растворы хлоридных комплексов $[(^{113m}In)(H_2O^{6-n}Cl_n)]^{(3-n)+}$, где $n = 0, 1, 2, 3$ в растворе 0,05N HCl, которые применяются в диагностических целях при сканировании печени, лёгких, кровеносных сосудов, а также при идентификации опухолевых образований. Интерес к ^{113m}In вызван благоприятными ядерно-физическими свойствами, как его самого, так и его материнского радионуклида. Это генератор можно использовать в течение года.

Получение исходного радионуклида для генератора $^{113}Sn/^{113m}In$ проводят в ядерном реакторе путем радиационного захвата нейтронов ядрами ^{112}Sn . В связи с малым значением сечения реакции радиационного захвата, получение препарата ^{113}Sn высокой удельной активности возможно лишь в облучательных каналах с большой плотностью потока тепловых нейтронов. В качестве стартового материала используется металлическое олово, обогащённое по изотопу ^{112}Sn до 99%. Облучение производится в реакторе со значением флюенса тепловых нейтронов $4 \cdot 10^{14}$ н/см²сек. Удельная активность облученного материала составляет при этом не менее 30 Ки/г.

Действие генератора ^{113m}In основано на цепочке радиоактивных превращений:



Индий- 113m за счёт изомерного перехода ($T=99,3$ мин) превращается в стабильный изотоп индия — ^{113}In . Изомерный переход сопровождается испусканием γ -квантов с энергией 329 кэВ, рентгеновского излучения с энергией 24÷28 кэВ и электронов конверсии с энергией 365÷392 кэВ.

Таким образом, в процессе распада ^{113}Sn в генераторе нарабатывается ^{113m}In . Накопление ^{113m}In описывается уравнением:

$$A_{In}(t) = A_{Sn}^0 \left(e^{-2,5 \cdot 10^{-4}t} - e^{-0,41981t} \right), \quad (4)$$

где t – время, час.

В основе разделения материнского ^{113}Sn и дочернего ^{113m}In лежит метод хроматографии. В качестве адсорбентов в индиевом генераторе используют различные вещества – силикагели, активированные угли, гидратированный диоксид циркония.

Наиболее оптимальные характеристики имеет сорбент $\text{ZrO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Он обладает средними сорбционными возможностями, но при этом достаточно небольшого объема элюента для полного вымывания ^{113m}In , кроме того в продукте отсутствуют радиоактивные примеси. Можно использовать силикагели различного состава и структуры. Они обладают хорошими сорбционными свойствами и относительно дёшевы по сравнению с диоксидом циркония.

Генератор ^{188}W (69,78 дн, β -распад)/ ^{188}Re (17,02 ч; $E_{\beta\text{max}} = 2.12$ МэВ; $E_\gamma = 155$ кэВ (15%)) используется для наработки терапевтического изотопа ^{188}Re – источника жесткого β - и мягкого γ -излучения с энергией 155 кэВ (15%). Наличие γ -излучения позволяет вести мониторинг поступления ^{188}Re в ткани или орган и более точно рассчитывать терапевтические дозы облучения. Обычно получаемый продукт представляет собой перренат натрия, $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$, в 0,9% NaCl водном растворе, его активность составляет $3,7 \div 18,5$ ГБк ($100 \div 500$ мКи).

Генераторы рения бывают адсорбционными (используются в госпиталях) и экстракционными (используются как региональные, для обслуживания всех больниц большого города).

При создании адсорбционного генератора мишень из оксида вольфрама облучают нейтронами и обрабатывают щёлочью. Осадок растворяют в перекиси водорода. Полученный раствор подщелачивают до pH 12–14. Проводят очистку щелочного раствора пропусканием через колонку с оксидом алюминия в OH-форме и подкисляют раствором соляной кислоты. Затем ^{188}W переводят в матрицу сорбцией на оксиде алюминия в H⁺-форме в динамическом режиме, либо в статистическом с переносом матрицы в колонку с фильтрующим слоем из Al_2O_3 в H⁺-форме. Элюирование ^{188}Re проводят растворами натриевых солей.

Преимуществом экстракционного генератора ^{188}Re является возможность использования ^{188}W любой активности, достаточной для получения нужной активности ^{188}Re . Рений экстрагируется только в форме Re(VII) , которая необходима для синтеза на его основе меченых физиологически активных соединений (другие формы рения остаются в водном растворе). ^{188}Re оказывается хорошо очищенным от неорганических примесей. К сожалению, этот экстракционный генератор может быть использован только в качестве регионального генератора. Он должен обслуживаться высококвалифицированными специалистами в специализированных радиохимических организациях и не может быть поставлен непосредственно в медицинские клиники.

Для экстракционного генератора возможно использование материнского нуклида (в данном случае ^{188}W) со сравнительно низкой удельной активностью (менее 1 Ки/г), которая достижима при облучении оксида вольфрама в реакторе со средним потоком нейтронов $1 \cdot 10^{14}$ н·см⁻²·с⁻¹. Это

приводит к значительному снижению стоимости конечного продукта – ^{188}Re , которая сравнима со стоимостью $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Для экстракционного генератора используют мишени из триоксида вольфрама. Экстрагентом служит метилэтилкетон (МЭК). Экстракцию ре-ния проводят из смеси гидроксида и карбоната натрия. Основным узлом генератора является центробежный полупротивоточный экстрактор. На оси двигателя прикрепляется насадка, в которой друг над другом размещена первая камера экстрактора, вторая камера и сборное кольцо, в котором собирается экстрагент вместе с извлекаемым ионом металла.

Триоксид вольфрама растворяется в щелочном растворе 2,5 моль/л KOH + 2,5 моль/л K_2CO_3 и загружается в первую ступень экстрактора. Во вторую камеру загружается 2,5 моль/л K_2CO_3 (промывной раствор). Исходный раствор используется многократно, так как из раствора ^{188}W можно извлекать ^{188}Re в течение длительного времени (два месяца) по мере накопления ^{188}Re . Выход ^{188}Re 89%. Имеет место хорошее разделение дочернего и материнского нуклидов: активность ^{188}W менее $1 \cdot 10^{-3}$ относительно активности ^{188}Re .

Медицинский генератор $^{82}\text{Sr}(25,5 \text{ дн})/^{82}\text{Rb}(1,3 \text{ мин})$ предназначен для наработки РФП, используемых для диагностики кардиозаболеваний с помощью ПЭТ. Материнский радионуклид (^{82}Sr) для стронций/рубидиевого генератора нарабатывают облучением рубидия протонами, ускоренными на линейном ускорителе до энергии 143 МэВ. Генератор рассчитан на использование в течение 60 дн.

Генератор $^{68}\text{Ge}(270,9 \text{ дн})/^{68}\text{Ga}(67,7 \text{ мин})$ характеризуется большим временем эксплуатации и производит изотоп с коротким периодом полураспада. Катион $^{68}\text{Ga}^{3+}$ может формировать устойчивые комплексные соединения со многими лигандами, что делает его пригодным для синтеза большого количества комплексов с макромолекулами различного функционального назначения. В диагностике онкологических заболеваний методом ПЭТ РФП с ^{68}Ga являются более информативными, чем, например, с ^{18}F -ФДГ. Генератор ^{68}Ga представляет собой стеклянную колонку с сорбентом на основе диоксида титана, на котором сорбирован материнский радионуклид ^{68}Ge . Колонка помещена в защитный контейнер и снабжена линиями элюента и элюата. Дочерний радионуклид ^{68}Ga элюируют из колонки раствором 0,1 М HCl .

18.4 Производство альфа-излучающих радионуклидов

В медицине α -излучающие радионуклиды применяются исключительно для целей радиотерапии, поскольку способны создать высокую дозовую нагрузку на злокачественную опухоль при сравнительно низком облучении смежных органов. В качестве примера в табл. 1 приведены дозовые константы для ^{227}Ac и продуктов его распада.

Выбор α -излучателей, пригодных для радионуклидной терапии сравнительно невелик: $^{149}\text{Tb}(4,1 \text{ ч})$, $^{210}\text{Po}(138,4 \text{ дн})$, $^{211}\text{At}(7,214 \text{ ч})$, $^{225}\text{Ac}(10,0 \text{ дн})$, $^{212}\text{Bi}(60,1 \text{ мин})$, $^{213}\text{Bi}(45,6 \text{ мин})$, $^{223}\text{Ra}(11,4 \text{ дн})$, $^{224}\text{Ra}(3,7 \text{ дн})$, $^{253}\text{Es}(20,4 \text{ дн})$, $^{255}\text{Fm}(20,1 \text{ ч})$, $^{230}\text{U}(20,8 \text{ дней})/^{226}\text{Th}(31 \text{ мин})$ $^{211}\text{At}(7,2 \text{ ч})$, и др.

Замечание. Изотоп $^{149\text{m}}\text{Tb}$ при распаде испускает, как α -частицы, так и позитроны ($T=4,118 \text{ ч}$; β^- 76,2%; β^+ 7,1%; α 16,7%; основные γ -кванты с E_γ : 165 (26,6%), 352 (29,7%), 388 (18,6%), 670 (16,4%), 817 (11,8%), 853 (15,6%) кэВ; α -лучи с E_α -

3,970 МэВ), что позволяет его использовать одновременно и для терапии и для ПЭТ.

Табл. 1. Суммарная эффективная энергия и дозовые константы для ^{227}Ac и продуктов его распада.

Нуклид	Эффективная энергия, МэВ	Дозовая константа, Гр·кг·Бк ⁻¹ ·с ⁻¹
^{227}Ac (21,77 л)	0,079	$1,28 \cdot 10^{-14}$
^{227}Th (18,68 дн)	6,07	$9,73 \cdot 10^{-13}$
	5,86	$9,39 \cdot 10^{-13}$
^{223}Ra (11,43 дн)	5,85	$9,37 \cdot 10^{-13}$
	5,65	$9,05 \cdot 10^{-13}$
^{219}Rn (3,96 с)	6,81	$1,09 \cdot 10^{-12}$
	6,75	$1,08 \cdot 10^{-12}$
^{215}Po (1,78 мс)	7,53	$1,21 \cdot 10^{-12}$
^{211}Pb (36,1 мин)	0,512	$8,20 \cdot 10^{-14}$
^{211}Bi (2,14 мин)	6,73	$1,08 \cdot 10^{-12}$
	6,7	$1,07 \cdot 10^{-12}$
^{207}Tl (4,77 мин)	0,498	$7,98 \cdot 10^{-14}$

Табл. 2. Альфа-излучающие радионуклиды, применяемые в радиотерапии.

Изотоп	$T_{1/2}$	E , МэВ	Получение
^{225}Ac	10 дн	5,75	^{233}U ряд; ^{229}Th (α -распад) ^{225}Ra ; $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$
^{211}At	7,21 ч	5,87	$^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$
^{212}Bi	60,1 мин	7,8	^{224}Ra ряд; Ra-Bi/Pb генератор
^{213}Bi	45,6 мин	5,84	^{224}Ac ряд; Ac-Bi генератор
^{255}Fm	20,1 ч	7,0	^{255}Es (39,7 дн)-распад; ^{255}Es - ^{255}Fm генератор
^{223}Ra	11,4 дн	5,97	^{227}Ac цепочка; $^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ac}$
^{224}Ra	3,66 дн	4,87	^{228}Th (α -распад) ^{224}Ra ;
^{149}Tb	4,15 ч	3,97	$^{152}\text{Gd}(p,4n)^{149}\text{Tb}$

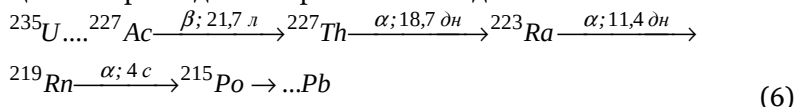
Альфа-излучатели являются продуктами распада рядов генетически связанных природных радионуклидов (ряды ^{238}U , ^{235}U , ^{232}Th), но для медицинских целей их добывают не из урановых или ториевых руд, а путём облучения металлических мишеней протонами, дейтронами или ионами гелия, ускоренными до высоких энергий.

Началом истории применения генераторных систем в медицине принято считать 20-е годы 20-го века, когда Г. Фалиа предложил использовать генератор ^{222}Rn (3,8 сут.) на основе природной пары радионуклидов ^{226}Ra — ^{222}Rn . В медицине нашли применение такие изотопные генераторы, как ^{225}Ra (15 дн)/ ^{225}Ac (10 дн), ^{225}Ac (10 дн)/ ^{213}Bi (45,6 мин), ^{211}Pb (10,6 ч)/ ^{212}Bi (61 мин), ^{227}Ac (21,773 л)/ ^{223}Ra (11,4 дн), на основе ^{228}Ra для получения ^{212}Pb / ^{212}Bi .

Некоторые радиотерапевтические изотопы получают на атомном реакторе путём облучения ^{226}Ra тепловыми нейтронами. Таким способом синтезируют ^{223}Ra (через ^{227}Ac) и ^{225}Ac (непосредственно или через ^{229}Th). Изотопы ^{212}Bi (61 мин) и ^{213}Bi (46 м) можно нарабатывать на жидкосолеовом реакторе, но только если он расположен на территории госпиталя. Существует опытное производство ^{244}Cm на исследовательском реакторе.

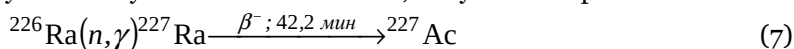
При облучении ^{226}Ra нейтронами в высокопоточном ядерном реакторе происходит накопление изотопов ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th , используемых в качестве материнских нуклидов для наработки дочерних изотопов ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{212}Pb и ^{212}Bi . Радий облучают в виде радий-свинцовых композиций, что позволяет организовать циклический процесс, замкнутый как по радио, так и по свинцу, и тем самым увеличить эффективность использования радия.

Радий-223 – один из продуктов распада в ряду ^{235}U , упрощенный участок цепочки распадов которого имеет вид:



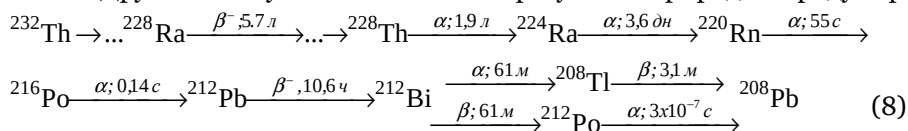
В лабораторных условиях ^{223}Ra производится на изотопном генераторе, в котором материнским изотопом является ^{227}Ac (21,7 л). Данный генератор способен функционировать десятки лет без перезарядки. ^{227}Ac получают облучением нейтронами ^{226}Ra . Принцип работы генератора основан на адсорбции ^{227}Ac и ^{227}Th на ионообменной смоле с последующим вымыванием ^{223}Ra раствором соляной кислоты. Некоторые генераторы на базе ^{227}Ac способны выдавать как ^{227}Th , так и ^{223}Ra . В некоторых случаях удобной оказывается более короткая цепочка и используется либо генератор $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$, либо генератор $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$. ^{227}Th (18,72 дн), испускает α -частицы с энергией $E=6,15$ МэВ и слабое рентгеновское излучение с энергией 12 кэВ. Как ^{223}Ra , так и ^{227}Th можно использовать для радиотерапии, но с разными целями.

Актиний-227 в основном (вероятность 98,62%) претерпевает β -распад, в результате которого образуется нуклид ^{227}Th , (выделяемая энергия 44,8 кэВ). С вероятностью 1,38% ^{227}Ac распадается с испусканием α -частицы и образованием ^{223}Fr (выделяемая энергия 5,04 МэВ). Актиний-227 получают искусственным способом, облучая нейтронами ^{226}Ra :



Схемы переработки облучённого радия основаны на применении методов экстракции и ионного обмена.

Другой α -излучитель – ^{224}Ra – образуется в природном ряду тория:



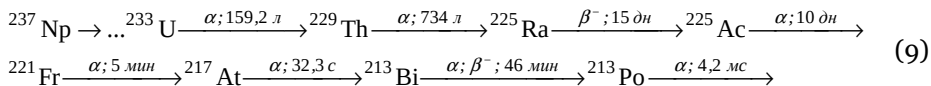
Радий-224 выделяют из изотопного генератора $^{228}\text{Th}(1,9 \text{ л})/^{224}\text{Ra}$ (3,6 дн) экстракцией или сорбционным методом. Получение материнского ^{228}Th ведут не из природного ^{232}Th , а по методике, включающей выделение ^{228}Th и ^{224}Ra из сырья, содержащего ^{232}U , в качестве которого используют уран, выделенный из отработанного ядерного топлива энергетических реакторов. Уран переводят в гексафторид урана, который направляют на изотопное разделение методом газового центрифугирования с получением гексафторида урана, обогащённого по изотопу ^{232}U , из которого радиохимическими методами выделяют продукты его распада: ^{228}Th и ^{224}Ra .

Для генератора $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ материнским изотопом также может служить ^{228}Ra (5,7 лет) из ряда тория (8).

В тандемном генераторе (катионообменная колонка генератора соединена с анионообменником) на основе ^{224}Ra получают $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ в растворах, удобных для синтеза РФП. Pb/Bi элюируют из анионообменника небольшими объёмами растворов ЭДТА, NaCl или горячей воды.

Ядерно-физические характеристики ^{225}Ac : $T = 10$ дн; основные α -частицы с энергией $E_\alpha = 5,83$ МэВ (50,72%); 5,79 МэВ (18,12%); 5,79 МэВ (8,60%); 5,73 МэВ (8,00%); γ -кванты с энергией $E_\gamma = 62,95$ кэВ (0,45%); 99,64 кэВ (0,62%); 99,92 кэВ (1,01%); 150,04 кэВ (0,80%).

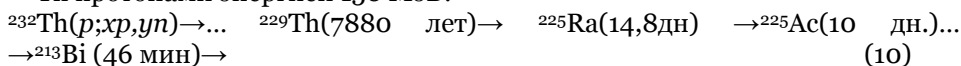
Актиний-225 образуется в ряду нептуния:



К сожалению, ряд ^{237}Np практически отсутствует в природе, и выделить из него ^{225}Ac и ^{213}Bi невозможно. Казалось бы, можно воспользоваться тем обстоятельством, что в ядерных странах одно время для военных целей активно нарабатывался (путём облучения природного ^{232}Th нейтронами в атомном реакторе) делящийся нуклид ^{233}U – перспективный компонент для атомного оружия. Благодаря таким усилиям в мире накопились большие запасы ^{233}U и, следовательно, продуктов его распада ^{225}Ac и ^{213}Bi . К сожалению ^{233}U – стратегический материал, работы с ним крайне ограничены, и в настоящее время его готовят к захоронению.

Замечание. 1 г ^{233}U после выдержки его в течение 1 года содержит 33 кБк ^{225}Ac . При распаде этого нуклида последовательно образуются два α -излучателя ^{221}Fr (4,8 мин) и ^{217}At (30 мс), а затем ^{213}Bi (46 мин), 98%-ный β -излучатель с $E_{\text{макс}} = 1400$ кэВ. При β -распаде ^{213}Bi образуется УКЖ α -активный нуклид ^{213}Po (4,2 мкс). Средняя энергия от всех α -частиц ^{225}Ac , ^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi и ^{213}Po составляет $E_\alpha = 6,9$ МэВ. Важно, что у членов этой цепочки отсутствует интенсивное жесткое γ -излучение.

Поэтому, если в медицине возникнет потребность в ^{225}Ac , его придется нарабатывать довольно дорогим способом, облучая на ускорителе ^{232}Th протонами энергией 150 МэВ:



Как следует из этой цепочки, можно организовать долгоживущий генератор $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$, а образующийся на нём ^{225}Ac направить на создание генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

Помимо генераторного способа ^{225}Ac может быть получен одним из следующих методов: по фотоядерной реакции на линейных ускорителях электронов $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$; на циклотроне $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$, или по реакции $^{230}\text{Th}(p, 2n)^{229}\text{Pa} \xrightarrow{\beta^-} ^{229}\text{Th} \rightarrow$; в пучке быстрых нейтронов $^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$; по реакциям скалывания при облучении тория или урана $^{232}\text{Th}(p, spall) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$, $^{238}\text{U}(p, spall) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$.

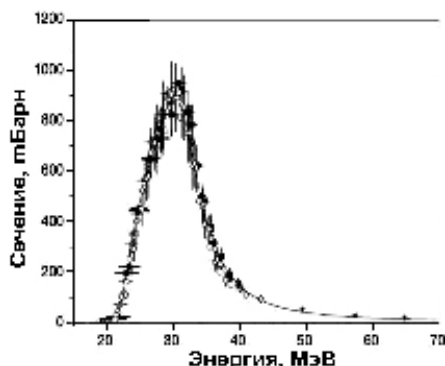
Серьезным недостатком важной реакции $^{226}\text{Ra}(p, 2n) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ является использование радиоактивного ^{226}Ra в мишени, и связанная с этим потенциальная опасность радиоактивного загрязнения циклотрона. Производство ^{225}Ac из ^{226}Ra по фотоядерной реакции с использованием γ -тормозного излучения привлекательно с точки зрения отсутствия опас-

ности загрязнения аппаратуры, на которой проводится облучение, однако, характеризуется значительно меньшими выходами целевого нуклида. В долгосрочной перспективе перспективным представляется метод получения ^{229}Th из ^{226}Ra при облучении нейтронами в высокопоточных реакторах. Основной недостаток этого метода — образование высокоактивного ^{228}Th , что требует довольно значительного времени остывания полученного продукта прежде, чем станет возможным использование ^{229}Th для производства ^{225}Ac .

Генератор $^{225}\text{Ac}(10 \text{ дн})/^{213}\text{Bi}(46 \text{ мин})$ позволяет получать в лабораторных условиях ^{213}Bi . Элюат представляет собой азотнокислый раствор, из которого сорбционными методами извлекаются ^{225}Ra и ^{225}Ac .

Существует 28 способов получения сверхчистого ^{213}Bi ($T = 45,59 \text{ мин}$; β^- 97,91 %, α 2,09%; основные γ -кванты с E_γ — 292,8 кэВ (0,43%); 440,46 кэВ (26,10%); $E_\alpha = 5,87 \text{ МэВ}$; макс. $E_\beta = 1,42 \text{ МэВ}$).

В мишенной альфа-терапии применяется генератор $^{230}\text{U}(20,8 \text{ дн})/^{226}\text{Th}(30,57 \text{ мин}, \alpha\text{-излучатель})$, позволяющий нарабатывать радионуклид ^{226}Th . ^{230}U синтезируют на циклотронах облучением протонами с энергией 24 МэВ природного ^{232}Th в реакции $^{232}\text{Th}(p,3n)^{230}\text{Pa}$. После бета-распада ^{230}Pa (8,4%, β^-), ^{230}U , свободный от носителя, выделяют из облучённой мишени. Изготовление и переработку мишеней из природного



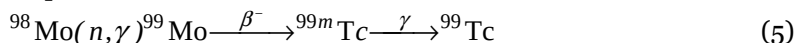
^{232}Th осуществить гораздо проще по сравнению с радиевыми мишенями. ^{230}U можно также получить посредством облучения ^{231}Pa протонами, используя реакцию $^{231}\text{Pa}(p, 2n)^{230}\text{U}$.

Рис. 11. Зависимость сечения реакции $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$.

Астат-211, ^{211}At (7,2 ч); ЭЗ 58,3% (при электронном захвате продуктом является ^{211}Po — 100% α -излучатель), α 41,7%; основные γ -кванты с E_γ — 92,4 кэВ (2,3%); 687,0 кэВ (0,25%); $E_\alpha = 5,866 \text{ МэВ}$, относится к числу немногих нейтронодефицитных изотопов, применяемых в радиотерапии. ^{211}At (7,2 ч) нарабатывается на циклотронах при облучении α -частицами с энергией 28 МэВ мишеней из природного ^{209}Bi в соответствии с реакцией $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$.

18.5 Производство бета- и гамма-излучающих радионуклидов

Наиболее известным медицинским изотопом является ядерный изомер технеция, ^{99m}Tc , который нарабатывают на лабораторном генераторе из ^{98}Mo . ^{98}Mo получают путём облучения природного молибдена тепловыми нейтронами:



В качестве мишени используют или спектрально чистый MoO_3 , или металлический молибден. Мишень облучают в реакторе в течение года и выдерживают до полного распада материнского ^{99}Mo . При облучении 1 кг молибдена потоком $8 \cdot 10^{13} \text{ нейтр-см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ удаётся накопить 60 мг технеция.

Табл. 3. Бета-излучающие радионуклиды для радионуклидной терапии.

Изотоп	$T_{1/2}$	$E_{\text{макс}}$, кэВ
^{177}Lu	6,7 дн	497
^{67}Cu	61,9 ч	575
^{131}I	8 дн	606
^{153}Sm	48,28 ч	810
^{186}Re	3,8 дн	1077
^{165}Dy	2,3 ч	1285
^{89}Sr	50,5 дн	1491
^{166}Ho	26,8 ч	1854
^{188}Re	17,0 ч	2120
^{90}Y	64,1 ч	2284

Табл. 4. Ядерные свойства некоторых β -излучающих радионуклидов, перспективных для радионуклидной терапии. Представлены фотоны с выходом более 5%.

Нуклид	T , дн	Средняя энергия β -частиц, МэВ	Средний пробег, мм	Фотонная радиация, кэВ
Излучатели β -частиц высоких энергий				
^{188}Re	0,71	0,744	3,5	155 (15%)
^{166}Ho	1,1	0,666	3,2	80,5 (67%)
^{90}Y	2,7	0,935	3,9	-
^{76}As	1,1	1,0	5,0	559 (45%) 657 (6,2%)
Излучатели β -частиц средних энергий				
^{77}As	1,6	0,228	1,2	-
^{153}Sm	1,9	0,229	1,2	103 (30%)
^{186}Re	3,7	0,362	1,8	137 (9,4%)
Излучатели β -частиц средних энергий				
^{67}Cu	2,6	0,141	0,71	91 (7%) 93 (16%) 185 (49%)
^{131}I	8,0	0,181	0,91	364 (82%)
^{161}Tb	6,9	0,154	0,77	75 (10%)
^{177}Lu	6,7	0,133	0,67	113 (6%) 208 (11%)

Замечание. К жёстким β -излучателям, также иногда используемым в радионуклидной терапии, относятся ^{89}Sr (50,5 дн, $E_{\text{ср}} = 0,583$ МэВ, $E_{\text{макс}} = 1,46$ МэВ), ^{32}P (14,3 дн, $E_{\text{ср}} = 0,695$, $E_{\text{макс}} = 1,7$ МэВ) и ^{165}Dy (2,3 ч). Среди мягких β -излучателей следует упомянуть тритий (12,32 лет, $E_{\text{ср}} = 5,67$ кэВ, $R_{\text{ср}} = 1$ мкм).

Иттрий-90 – был одним из первых радионуклидов, используемых для терапии открытыми источниками. У него удобные ядерно-физические свойства: $T = 64,2$ ч и $E_{\beta\text{макс}} = 2,27$ МэВ, чистый β -излучатель. Может быть синтезирован в реакторе облучением нейтронами ^{89}Y или получен на лабораторном генераторе, как дочерний нуклид ^{90}Sr .

На циклотроне нарабатываются γ -излучатели для ОФЭКТ – ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I и ^{125}I . Радиоизотоп ^{67}Ga ($T = 3,26$ дн, основные γ -линии $E_{\gamma} = 93,3$ кэВ (37,0%), 184,6 кэВ (20,4%), 300,2 кэВ (16,6%)) применяется для получения изображений опухолей и локализации воспалительных процессов (инфекций). Изотоп галлия, ^{67}Ga , производится из ^{68}Zn (18,8% в естественной смеси изотопов) в реакции с протонами $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$. При энергии пучка протонов $E_p = 24$ МэВ, токе $I = 70$ мкА, времени облучения $t_a = 24$ ч выход ра-

диоизотопа на конец облучения равен 8.4 Ки (310 ГБк) для обогащенной изотопом ^{68}Zn цинковой мишени. Радиоизотоп ^{111}In ($T = 2.8$ дня, $E_\gamma = 171.3$ кэВ (90%) 245.4 кэВ (94%)) синтезируется из ^{112}Cd (24%) в реакции с протонами $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$. При $E_p = 24$ МэВ, $I = 70$ мкА, $t_a = 24$ ч выход радиоизотопа на конец облучения составляет 10 Ки (370 ГБк) для обогащенной изотопом ^{112}Cd мишени.

В радионуклидной терапии перспективными считаются изотопы, способные при своём распаде испускать электроны Оже.

Некоторые излучатели оже-электронов и рентгеновского излучения представлены в табл. 5. Их получают как в реакторе, так и на ускорителе, причём синтез на циклотроне предпочтителен.

На циклотроне нарабатываются изотопы ^{165}Er (10,3 час) и ^{119}Sb (38 час), которые могут применяться в оже-терапии. Используются ядерные реакции: $^{165}\text{Ho}(p,n)^{165}\text{Er}$ и $^{119}\text{Sn}(p,n)^{119}\text{Sb}$.

Табл. 5. Радионуклиды, испускающие оже-электроны и рентгеновское излучение.

Нуклид	T	Нуклид	T
^{51}Cr	27,70 дн	$^{115\text{m}}\text{In}$	4,49 ч
^{64}Cu	12,70 ч	^{123}J	13,22 ч
^{67}Ga	3,26 дн	^{124}J	4,18 дн
^{77}Br	57,03 ч	^{125}J	59,4 дн
$^{80\text{m}}\text{Br}$	4,42 ч	^{140}Nb	3,37 дн
^{94}Tc	4,88 ч	$^{144\text{m}}\text{In}$	49,5 дн
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 ч	^{161}Ho	2,48 ч
^{111}In	2,80 дн	^{165}Er	10, 3 ч
^{119}Sb	38,9 ч	^{167}Tm	9,25 дн
		$^{193\text{m}}\text{Pt}$	4,33 дн
		$^{195\text{m}}\text{Pt}$	4,02 дн
		^{197}Hg	3,37 дн

Йод-123 (13,22 ч) претерпевает электронный захват, испускает фотонное излучение с энергиями в интервале 0,16÷0,54 МэВ (наиболее важные линии $E_\gamma = 28$ и 159 кэВ (83%)) и оже-электроны ($E = 7,33$ кэВ, пробег в мягкой биологической ткани <0,5 мкм). Нарбатывается по ядерным реакциям: $^{127}\text{J}(p,5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{J}$, $^{127}\text{J}(d,6n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{J}$, $^{122}\text{Te}(d,n)^{123}\text{J}$, $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{J}$, $^{122}\text{Te}(\alpha,3n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{J}$, $^{124}\text{Xe}(p,pn)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{J}$, $^{121}\text{Sb}(\alpha,2n)^{123}\text{J}$, $^{123}\text{Sb}(\alpha,3n)^{123}\text{J}$. Мишени могут быть твёрдыми, жидкими (растворы, расплавы) или газообразными. Образуется при делении урана и плутония, но для целей ядерной медицины его обычно получают на циклотроне по ядерным реакциям $^{127}\text{J}(p,5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{J}$ или $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{J}$. Йод-125 (59,4 дн) претерпевает электронный захват, испускает фотонное излучение с энергией 0,0354 МэВ (6,7%) и оже-электроны. Получают обычно в атомном реакторе путём облучения нейтронами стабильного ^{124}Xe . Выпускается в виде соединения K^{125}J , используется для мечения белков и пептидов.

Рений-186 (3, 72 дн, β^- (93,1%), ЭЗ (6,9%)) получают в ядерном реакторе по реакции $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ или по реакции $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$ на циклотроне. Эти способы достаточно дорогостоящи. Был разработан генератор ^{188}Re , в котором материнским изотопом служит ^{188}W , получаемый из обогащенного по ^{186}W металлического вольфрама или его оксида.

Метод ПЭТ базируются на позитронных излучателях. Коротко остановимся на их ядерно-физических свойствах.

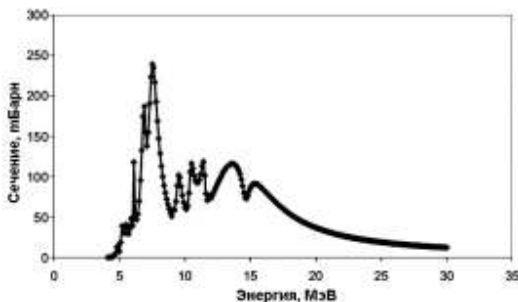


Рис. 12. Зависимость сечения реакции $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ от энергии протонов.

Углерод-11 (20,4 мин) получают на циклотроне по реакции $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$. Мишенью служит природный азот с небольшой примесью кислорода (0,1÷0,5 об%), газ-носитель – водород. Азот-13 (10 мин, 100% излучатель позитронов с

$E_{\text{макс}}=1,19$ МэВ) нарабатывается на циклотроне по реакциям $^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$, $^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$, $^{10}\text{B}(\alpha,n)^{13}\text{N}$, $^{11}\text{B}(\alpha,2n)^{13}\text{N}$ или $^{14}\text{N}(p,pn)^{13}\text{N}$. Мишени для синтеза ^{13}N могут быть твёрдыми, жидкими или газообразными в зависимости от требуемой химической формы азота. Кислород- ^{15}O (122 с) на 99,9% является позитронным излучателем $E_{\text{макс}}=1,72$ МэВ. Нарабатывается по ядерным реакциям $^{16}\text{O}(p,pn)^{15}\text{O}$, $^{14}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$, $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$, $^{12}\text{C}(\alpha,n)^{15}\text{O}$. В качестве мишени обычно используется газообразный кислород. Фтор-18 (109,8 мин) на 97% является позитронным излучателем, $E_{\text{макс}}=653$ кэВ, а 3% претерпевают электронный захват. Нарабатывается на циклотроне по ядерным реакциям: $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$, $^{16}\text{O}(\alpha,np)^{18}\text{Ne}^{18}\text{F}$, $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$, $^{20}\text{Ne}(p,2pn)^{18}\text{F}$, $^{20}\text{Ne}(^3\text{He},\alpha p)^{18}\text{F}$.

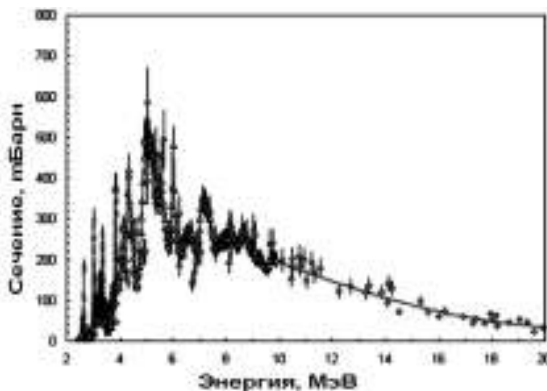


Рис. 13. Зависимость сечения реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ от энергии протонов.

Изотоп меди, ^{64}Cu , используется как для получения томографических изображений, так и для проведения радиотерапии. Период полураспада ^{64}Cu $T=12,701$ ч, 17,86% его ядер претерпевает позитронный распад, превращаясь в ^{64}Ni , 39,0% – бета-распадом пере-

ходит в ^{64}Zn , 43,075% электронным захватом – в ^{64}Ni , а 0,475% претерпевает внутреннюю конверсию с испусканием γ -излучения. Энергии: $E_{\beta^-}=0,5787$ и $E_{\beta^+}=0,6531$ МэВ, $E_{\gamma}=1,35477$ МэВ. Возможно использование β^+ -излучающих радионуклидов типа ^{64}Cu и ^{89}Zr (78,4 дн, максимальная энергия позитронов 680 кэВ) не только для ПЭТ-визуализации, но и для радиоиммунотерапии.

В последнее время для ПЭТ стали применять изотоп $^{94\text{m}}\text{Tc}$ (52 мин), $\beta^+=72\%$, $E_{\beta^+}=2,47$ МэВ; электронный захват 28%, $E_{\gamma}=871,1$ кэВ, $I_{\gamma}=94,2\%$. $^{94\text{m}}\text{Tc}$ нарабатывается по реакциям $^{92}\text{Mo}(\alpha,2n)^{94}\text{Ru}\rightarrow^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{92}\text{Mo}(\alpha,pn)^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{94}\text{Mo}(p,n)^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{96}\text{Mo}(p,n)^{94\text{m}}\text{Tc}$, и $^{93}\text{Nb}(\alpha,3n)^{94\text{m}}\text{Tc}$. $^{94\text{m}}\text{Tc}$ распадается в радиоактивный ^{94}Tc ($T=153$ мин), который претерпевает позитронный распад (11%) и электронный захват (89%). Доза, создаваемая этим изотопом при одинаковой активности в 7 раз больше, чем для $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Йод-120 (1,35 ч) на 39% позитронный излучатель. Энергия позитронов очень высока – 4,0 МэВ. Нарабатывается по реакциям: $^{127}\text{J}(p,8n)^{120}\text{Xe}$; ^{120g}J , $^{122}\text{Te}(p,3n)^{120g}\text{J}$, $^{120}\text{Te}(p,n)^{120g}\text{J}$.

Йод-121 (2,12 ч) (ЭЗ (94%), β^+ (6%), $E_\gamma=211,2$ кэВ) – изотоп для ПЭТ и сцинтиграфии. Производится облучением высокообогащенного по изотопу ^{122}Te теллура протонами (реакция $^{122}\text{Te}(p,n)^{121}\text{J}$).

Йод-124 (4,2 дн) 23% позитронный распад (позитроны двух энергий), активный γ -излучатель, имеется низкоэнергетическое β -излучение. Используется как диагностический и терапевтический нуклид. Образует связи с моноклональными антителами. Обычно получают по реакции $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{J}$, можно также использовать реакции: $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{J}$, $^{124}\text{Te}(d,3n)^{124}\text{J}$, $^{124}\text{Sb}(\alpha,n)^{124}\text{J}$, $^{123}\text{Sb}(\alpha,2n)^{124}\text{J}$.

19. МЕТОДЫ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Радиофармпрепараты на основе короткоживущих и ультракороткоживущих изотопов, используются в диагностике и терапии в виде открытых источников излучения, вводимых непосредственно в тело больного.

В данной главе мы рассмотрим методы синтеза наиболее известных РФП и химические свойства составляющих их молекул.

19.1 РФП препараты для скинтиграфии, ОФЭКТ и радиоиммунного анализа

Многочисленные радионуклиды для скинтиграфии и ОФЭКТ производятся на основе технеция (^{99m}Tc) и изотопов рения: ^{186}Re (88,9 ч) и ^{188}Re (17 ч). ^{188}Re метятся также РФП для радионуклидной терапии. Химические свойства технеция и рения похожи, поэтому рассмотрим РФП на их основе параллельно.

Технеций, *Tc*, – химический элемент VII-группы периодической системы. Атомный номер 43. Радиоактивен, стабильных изотопов не имеет.

Основными изотопами технеция считаются, ^{99}Tc , «холодный технеций», $T=2,12 \cdot 10^5$ л, чисто β -излучатель, энергия 0,293 МэВ, один из основных продуктов деления ^{235}U , ^{238}U и ^{239}Pu . Этот нуклид в медицине не применяется. Ядерный изомер технеция ^{99m}Tc , «горячий технеций», $T=6,02$ ч, γ -излучатель, энергия 140 кэВ, распадается на «холодный» технеций, наоборот, широко применяется в медицине.

^{99m}Tc используется в скинтиграфии и ОФЭТ.

Рений, *Re* – химический элемент VII группы периодической системы, ат. н. 75, ат. м. 186,207. Природный рений состоит из двух изотопов: стабильного ^{185}Re (37,4%) и слаборадиоактивного ^{187}Re (62,6%, $T=5 \cdot 10^{10}$ лет).

Технеций и рений находятся в одной группе периодической таблицы, их химические свойства похожи: оба элемента – аналоги марганца, но по своим физическим и химическим свойствам технеций приближается скорее к рению, чем к марганцу. Степени окисления от -1 до +7, наиболее устойчива +7.

Технеций в степени окисления +7 проявляет координационное число 4, образуя тетраэдр TcO_4^- . Этот ион устойчив в водных растворах. Технециевая и рениевая кислоты – сильные одноосновные кислоты. По силе эти кислоты находятся в ряду: $\text{HClO}_4 > \text{HMnO}_4 > \text{HTcO}_4 > \text{HReO}_4$. Соли технециевой кислоты – пертехнетаты. Пертехнетат-ион TcO_4^- достаточно сильный окислитель, его можно восстановить многими восстановителями: аскорбиновой кислотой, амином, мочевиной, ионами хлора, брома и йода.

Первыми РФП на основе технеция были коллоиды $[\text{}^{99m}\text{Tc}]$ -сера, которые получали либо из тиосульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) путём подкисления раствора (4,6М HCl) или из гиросульфита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в нейтральной среде, путём восстановления технеция при повышенных ($88 \div 100^\circ$) температурах. Коллоид $[\text{}^{99m}\text{Tc}]$ -олово состоит из высокодисперсных частиц, если его готовить реакцией фторида $\text{Sn}(2+)$ с пертехнетатом. Здесь восстановленный гидролизированный технеций связан с коллоидными частицами оксид/гидроксид олова. $[\text{}^{99m}\text{Tc}-^{186}\text{Re}]$ -сульфидный коллоид для

сцинтиграфии печени приготавливают из тиосульфата натрия в присутствии хлорноватистой кислоты (HOCl) и перрената калия при повышенной температуре.

Когда в тело пациента внутривенно вводят коллоид ^{99m}Tc , то частицы с диаметрами $0.1\div 2$ мкм аккумулируются в купфферовских клетках печени. Большие частицы концентрируются в селезёнке. Макроагрегаты (размеры коллоидных частиц $10\div 80$ нм) ^{99m}Tc используются для сцинтиграфии перфузии лёгкого, т.к. их аккумулярование в лёгком пропорционально потоку крови (декорируются «холодные» области, в которые из-за эмболии не поступает кровь). В дополнение к коллоидам, приготавливаемым *in vitro*, [^{99m}Tc]-фитат коллоид может быть сформирован *in situ* в крови, взаимодействием фитатного лиганда с кальцием, содержащимся в сы-воротке крови.

Табл. 1. Характеристика различных комплексов технеция.

N	OS	Z	Центры комплексообразования		Соединение	Специфичность орган/ткань
			Сигма-связь	Пи-связь		
4	+7	-1	-	$(=\text{O})_4$	Пертехнетат	Щитов.железа
5	+5	-1	O_4	$=\text{O}$	Глюконат	Красн.кров.кл.
			N_3S	$=\text{O}$	MAG_3	Почки
			N_2S_2	$=\text{O}$	ЕС	Почки
			S_4	$=\text{O}$	DMSA(V)	Опух.мягк.ткан.
5	+5	0	N_4	$=\text{O}$	HMPAO	Мозг;бел.к.кл.
			N_2S_2	$=\text{O}$	ECD	Мозг
			S_4	$=\text{N}$	NOET	Миокард
6	+1	+1	C_6	$=$	MIBI	Миокард
	+1	+1	$\text{C}_3\text{N}_3, \text{C}_3\text{N}_2\text{O}$	—	Трикарбонил	Разное
	+3	+1	$\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2$	—	Q12	Миокард
	+5	+1	P_4	$(=\text{O})_2$	Тетрофосмин	Миокард
6	+4		N_3O_3	—	DTPA	Почки
	+3	-1	S_3O_3	—	DMSA(III)	Почки
		-1	N_2O_4	—	HIDAпроизв.	Печень
	+4	-1	O_6	—	Фрсфонаты	Кости
7	+3	0	N_6Cl	—	Теборооксим	Почки
7	+5	-1	N_4O_4	$=\text{O}$	ЭДТА, ДТПА	Миокард.поток
					HIDAпроизв.	Почки
						Печень

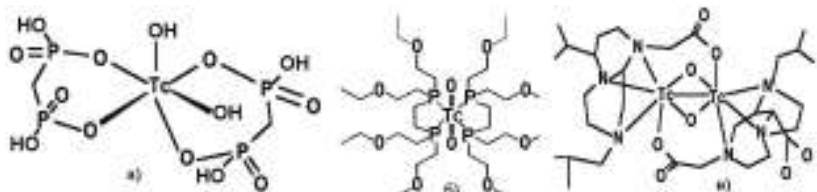


Рис. 1. Комплексы технеция с органическими лигандами: а – дифосфонат технеция; б – депреотид технеция, в – комплекс Tc -ЭДТА.

Для облегчения изготовления РФП в лабораторных условиях, промышленность производит леофилизированные химические наборы, пред-

назначенные для приготовления технециевых и ренийевых РФП. Большинство из них требует только добавления перхенетата (или перрената), который после растворения леофилизата прочно соединяется с химическим веществом, тропным для того или иного органа.

На практике, однако, эта простая схема синтеза РФП наталкивается на серьёзные препятствия. Дело в том, что генератор технеция выдаёт соединение технеция с валентностью +7. Конечно, пертехнетат натрия можно сразу использовать как РФП. Однако диагностические возможности такого РФП ограничены. Необходимо широкое разнообразие химических соединений технеция с тем, чтобы проводить селективную диагностику различных органов и тканей. Проблема в том, что ион $^{99m}\text{TcO}_4^-$ заряжен отрицательно, и эффективных методов присоединения его к пептидам и подобным молекулам не существует. Поэтому приходится восстанавливать Tc(VII) до более низкой степени окисления, чтобы создать стабильный комплекс ^{99m}Tc , например, с пептидом. Металл обычно восстанавливают SnCl_2 , но часто используют и другие восстановители (пирофосфат, фторид, тартрат, глюкогептаноат олова, соли Cu(I) и т.п.).

Особенности комплексообразования технеция основаны на том, что его электронная конфигурация $4d^6 5s^1$ обеспечивает несколько возможностей для формирования комплексов с большим количеством различных лигандов. Степень окисления, OS , технеция (основной параметр, определяющий химическую природу комплекса) способна изменяться от +1 до +7. Технеций образует координационные связи с помощью, как сигма-, так и пи-электронов. Структура комплексов технеция характеризуется координационным числом (N), который способен варьироваться от 4 до 7, приводя к тетраэдральной ($N=4$), тетрагональной пирамидальной ($N=5$), октаэдральной ($N=6$), кэп-октаэдральной ($N=7$) или пентагональной бипирамидальной ($N=7$) геометрии. Третий параметр для характеристики комплексов технеция – электрический заряд (Z) всей молекулы, который может придавать комплексу анионный ($Z=-1$), нейтральный ($Z=0$) или катионный ($Z=+1$) характер (табл. 1).

Высокая вариабильность степени окисления металлического центра и различие лигандов приводит к неодинаковой устойчивости комплексов. Пертехнетат ($OS=+7$, $N=4$, $Z=-1$) – наиболее устойчивая форма технеция в водных средах. В более низких состояниях окисления, Tc^{2+}S , Tc^{3+}P и Tc^{2+}C химические связи вполне устойчивы лишь в определённой геометрии. В то же время, фосфонаты, в которых шесть атомов кислорода связаны с технецием, имеют низкую стабильность и способны формировать олигомеры, т. е. многоядерные комплексы. Гексакоординированные N_2O_4 и N_3O_3 комплексы типа производных *DTPA*, *EDTA* или *HIDA* имеют также относительно низкую стабильность и частично трансформируются в гексакоординатную пентагональную бипирамидальную геометрию, которая является альтернативной структурой, обеспеченной центрами комплексообразования и дополнительным оксо-кислородом.

Как уже упоминалось, для синтеза РФП на основе технеция, рения и других радиоактивных металлов широко применяются хелатные комплексы. Среди реакций синтеза металлохелатов особое положение занимают те, при которых протекает одновременно и образование крупного полидентатного лиганда сочетанием более мелких органических моно или

полидентатных фрагментов в присутствии определенного иона металла, и комплексообразование этого металла с новым. При этом по крайней мере одно из них само способно выступать в качестве моно- или полидентатного лиганда по отношению к участвующему в таком синтезе, что способствует строго определенной стереохимической ориентации реагентов относительно иона металла. Такие реакции получили название реакций темплатного синтеза, а участвующие в нём органические соединения – лигандных синтонов или лигсонов.

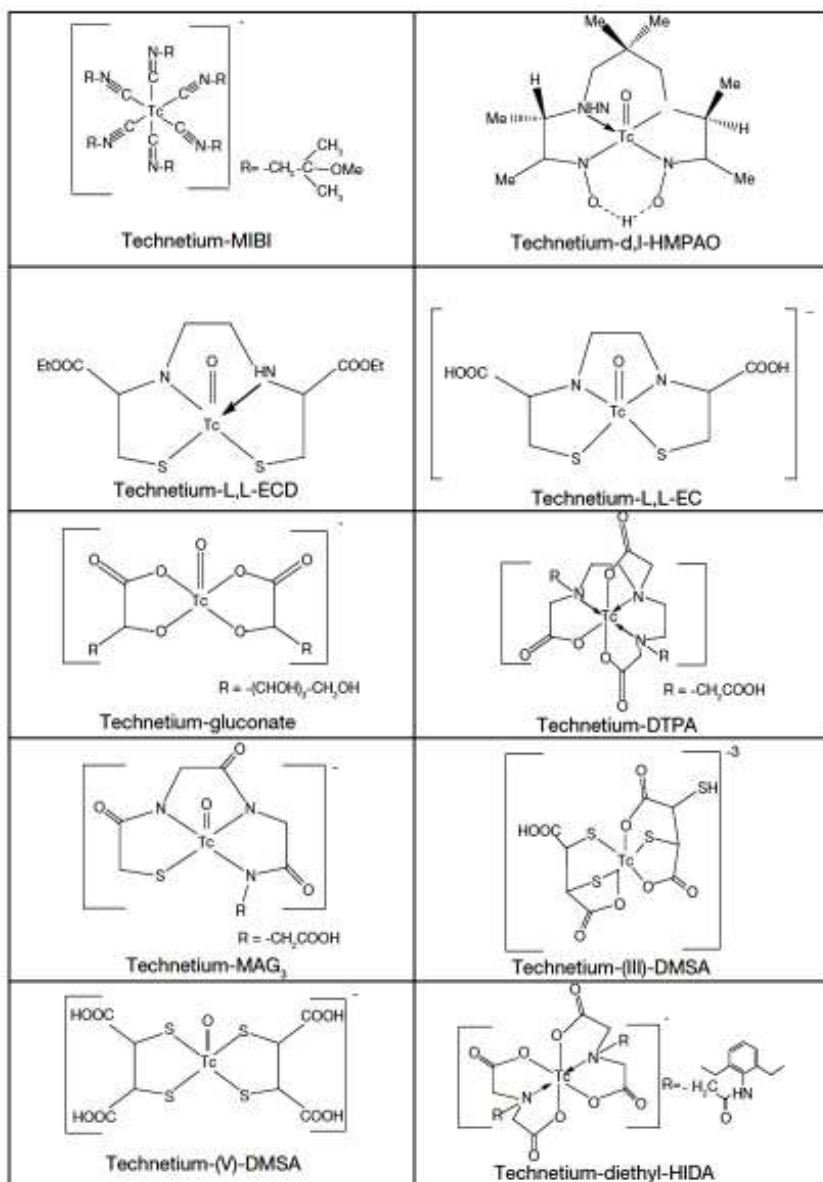


Рис. 2. Некоторые комплексы технеция, используемые для приготовления РФП.

Для получения РФП на основе комплексов ^{99m}Tc используют два методических подхода. Первый – это одностадийная реакция, в которой полученный из генератора элюат $^{99m}\text{TcO}_4^-$ добавляют во флакон с соответствующим лигандом (-ами) и восстанавливающим агентом. После этого сосуд выдерживают при комнатной или повышенной температуре необходимое время.

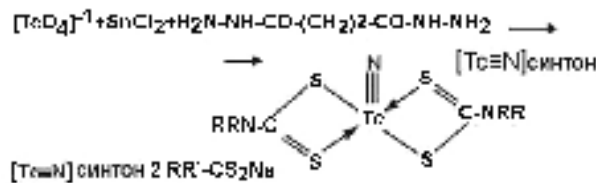


Рис. 3. Приготовление нитрокомплекса Tc(3+) с использованием [Tc≡N]-синтона.



Рис. 4. Образование комплексов Tc(3+) с тетрадентатной/монодентатной координацией.

Другой подход состоит в первоначальном восстановлении пертехнетат-аниона в присутствии слабого лиганда, который только стабилизирует технеций в необходимой степени окисления, а затем этот промежуточный комплекс вводят во взаимодействие с сильными лигандами. В результате образуется термодинамически стабильный комплекс технеция в заданной степени окисления.

Такой процесс называют перехелатированием. Этот вариант получения РФП менее удобен для использования в клинических условиях, но иногда является единственно возможным, например, в случае мечения с помощью трикарбонилтехнеция.

На рис. 7 приведена схема синтеза комплекса анионного оксо-технеция (V), ^{99m}Tc -MAG3, используемого для диагностики почек.

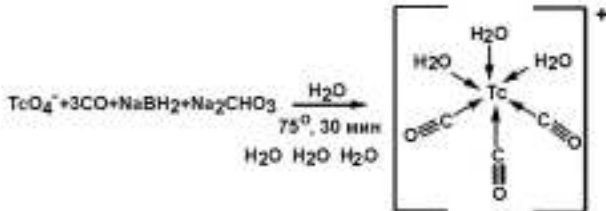


Рис. 5. Получение синтона трикарбонилтехнеция.

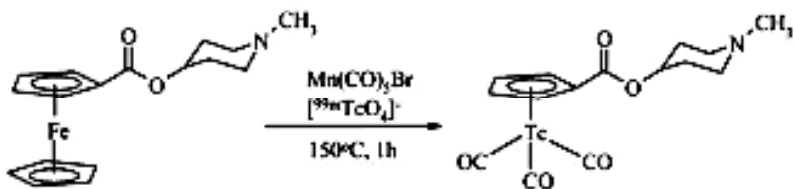


Рис. 6. Приготовление $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ с N-Метилпиперидиновым эфиром цикlopентадиенилкарбоновой кислоты.

В радионуклидной диагностике широкое применение нашли комплексы технеция с N4-хелатообразующими агентами общая формула которых представлена на рис. 12, где X является $-\text{NR}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{S})-$, $-\text{NR}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{CONR}-$ или Q ; каждый Y представляет собой D - или L аминокислоту, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ или X ; Z – синтетическая молекула, обеспечивающая направленную доставку биологической группировки, состоящей из пептидов, их аналогов, субстратов, антагонистов или ингибиторов ферментов, рецептор-связывающих соединений, олигонуклеотидов, олиго-ДНК- или олиго-РНК-фрагментов; n – целое число от 1 до 8; m – целое число от 0 до 30; $R=\text{H}$, алкил C_1-C_4 , алкоксиалкил C_2-C_4 , гидроксиалкил C_1-C_4 , фторалкил C_1-C_4 ; Q – остаток сукцинимиды, A – фармацевтически приемлемый анион.

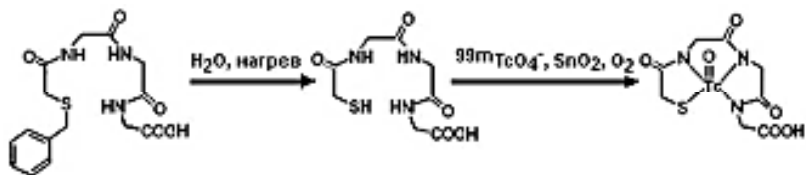


Рис. 7. Схема получения оксо-комплекса $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-Mg}_3$ (меркаптоацетилтриглицин).

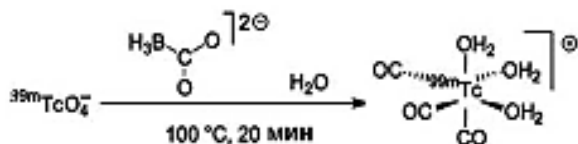


Рис. 8. Схема синтеза комплекса одновалентного технеция.

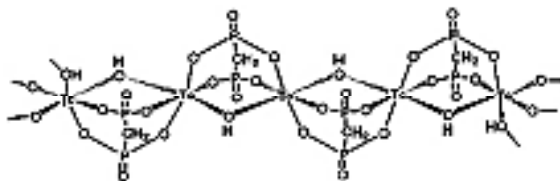


Рис. 9. Структура одного из метилendifосфонатных комплексов технеция.

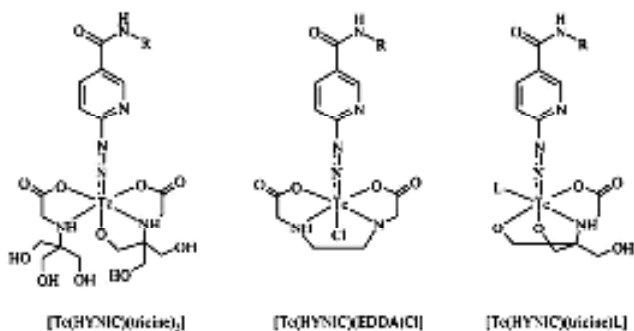


Рис. 10. Структура производных трициновых комплексов гидразиноникотинаида (HYNIC) ^{99m}Tc (R – биомолекула): а – $\text{Tc}(\text{HYNIC})(\text{трицин})_2$, б – $\text{Tc}(\text{HYNIC})(\text{EDDA})\text{Cl}$, в – $\text{Tc}(\text{HYNIC})(\text{трицин})\text{L}$.

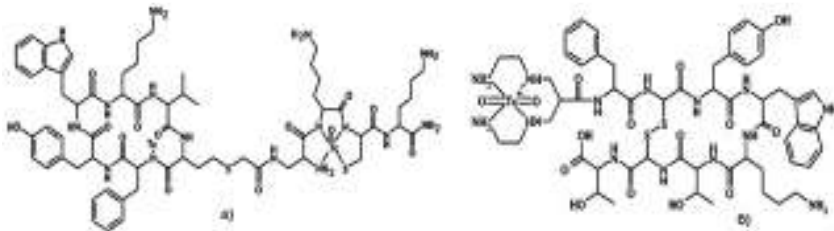


Рис. 11. Структура меченных технецием биологически активных молекул: а – депреотид (*NeoTect™*); б – тетраамин – функционализированный ^{99m}Tc -демотаг.

Конъюгаты тетрааминных хелатообразующих агентов обеспечивают направленную доставку в зону интереса биологических молекул, пригодных для образования металлических комплексов с радиоактивным металлом ^{99m}Tc . Существует целый ряд функционализированных тетрааминных хелатообразующих агентов (с открытой цепью или макроциклических), пригодных для образования комплексов металлов, например, комплексов ^{105}Rh или ^{101m}Rh . Бифункциональные хелатообразующие агенты применимы для конъюгирования с моноклональными антителами или их фрагментами. Хелатный конъюгат антитело-радиометаллический комплекс получают сначала образованием комплекса ^{105}Rh , затем взаимодействием его с антителом.

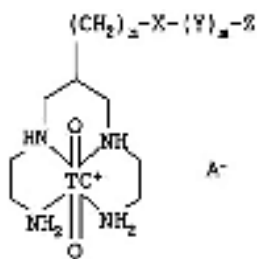


Рис. 12. Структура комплекса технеция с N4 хелатообразующими агентами.

Конъюгат – искусственно синтезированная (химически или путем рекомбинации *in vitro*) гибридная молекула, в которой соединены две молекулы с разными свойствами. В качестве векторов используют онкофетальные белки, трансферрин, моноклональные антитела к специфическим опухолевым антигенам, гормоноподобные пептиды, пептиды, пронизывающие клетку, интерлейкины.

Конъюгаты тетрааминных хелатообразующих агентов с обеспечивающими направленную доставку радионуклида биологическими группировками, которые связаны посредством линкерной группы, и их комплексы с технецием предложены в качестве РФП. Линкерная группа такова, что хелатообразующий агент монофункционализирован в положении головы

мостика и обеспечивает как гибкость, так и отсутствие арильных групп для минимизации липофильности и стерической объёмистости. Известны защищенные варианты хелатообразующих агентов, которые позволяют осуществлять конъюгирование с самыми разнообразными молекулами, обеспечивающими направленную доставку РФП, без взаимодействий с аминными атомами азота тетрааминного хелатообразующего агента.

Линкерные группы $-(CH_2)_n-X-(Y)_m-$ гарантируют, что довольно объёмный комплекс технеция стерически не будет препятствовать связыванию с активными сайтами *in vivo*. Преимущество алкиленовой группы $-(CH_2)_n-$ – отсутствие значительного взаимодействия с конъюгированной биологической группировкой Z (обеспечивающей направленную доставку РФП) с образованием водородных связей, так что линкер не "наматывается" на Z . Предпочтительная (оптимальная) длина метиленовой цепочки – от одного до 6 атомов углерода.

В предпочтительных алкиленовых группах $n = 1 \div 6$.

Линкерная группа может выполнять функцию модификатора фармакокинетики и почечного клиренса визуализирующего агента *in vivo*. Такие линкерные группы – «биомодификаторы» ускоряют выведение технециевого визуализирующего агента из фоновой ткани, такой как мышца или печень, и/или из крови, что позволяет получить более качественное диагностическое изображение благодаря меньшим фоновым помехам. Линкерная группа-биомодификатор используется для способствования конкретному пути экскреции, например через почки, а не через печень. Кроме того, такие линкерные группы пролонгируют срок пребывания в крови, обеспечивая аккумуляцию большего количества агента в сайте-мишени.



Рис. 13. Синтез РФП на основе изотопов технеция или рения с бионосителями (векторами) для скинтиграфии.

Таким образом, современная химия технеция вовлекает в создание РФП соединения технеция со специфическими молекулами биологической ткани такими, как рецепторные лиганды, метаболические агенты, пептиды, белки, антитела и антибиотики. Эти биомолекулы сохраняют свои биохимические и физиологические свойства, если комплексообразующее ядро находится далеко от биоспецифической части молекулы. Только тогда меченая молекула обладает высокоспецифичной активностью.

Биологическая группировка, обеспечивающая направленную доставку источника излучения часто состоит из 3÷100-звенных пептидов, которые могут представлять собой линейные пептиды или циклические пептиды, или антагонисты, или ингибиторы ферментов, а также олиго-ДНК-или олиго-РНК-фрагменты. Циклический пептид – последовательность из 5÷15 аминокислот, в которой две концевые аминокислоты связаны вместе

ковалентной связью (пептидной или дисульфидной, или синтетической непептидной типа тиоэфирной, фосфодиэфирной, дисилоксановой или уретановой).

Подходящими пептидами являются: соматостатин, октреотид и их аналоги (например, тирозин-октреотид); пептиды, которые связываются с *ST*-рецептором, где *ST* относится к термостабильному токсину, продуцируемому *E.coli* и другими микроорганизмами; фрагменты ламинина, например, *YIGSR*, *PDSGR*, *IKVAV* и *LRE*; *N*-формильные пептиды для направленной доставки к сайтам аккумуляции лейкоцитов; тромбоцитарный фактор 4 (*PF4*) и его фрагменты; *RGD* (*Arg-Cly-Asp*)-содержащие пептиды, которые могут, например, направлено воздействовать на ангиогенез; пептидные фрагменты α_2 -антиплазмина, фибронектина или бета-казеина, фибриногена или тромбоспондина; аминокислотные последовательности α_2 -антиплазмина, фибронектина, бета-казеина, фибриногена и тромбоспондина; предшественник α_2 -антиплазмина, бета-казеин, фибронектин, предшественник тромбоспондина-1; пептиды, которые являются субстратами или ингибиторами ангиотензина, такие как ангиотензин II *Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe*, [*Sar*, *lie*] ангиотензин II: *Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile*, ангиотензин I: *Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu*. Синтетические пептиды получают стандартным твердофазным синтезом.

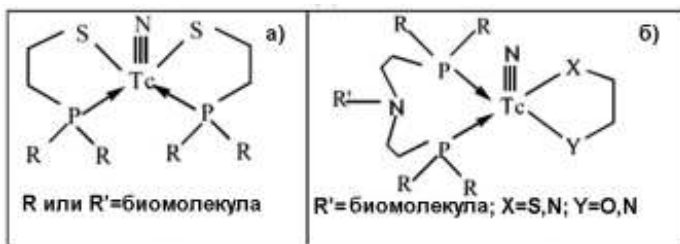


Рис. 14. Различные нитридные комплексы технеция: а – симметричное мечение; б – асимметричное мечение.

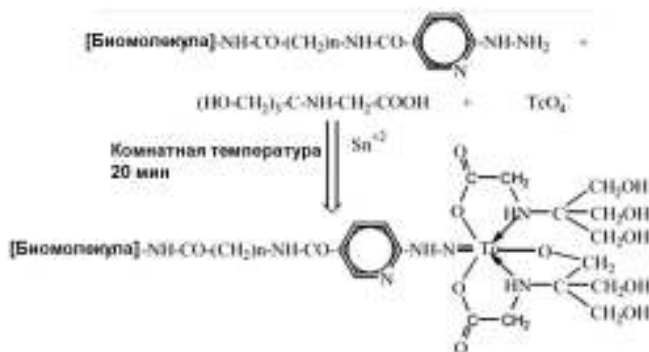


Рис. 15. Мечение ^{99m}Tc биомолекулы через *HYNIC* (гидразиноникотинамид) субстрат.

Анион (A^-) может быть одно- или многозарядным при условии, что присутствует в уравнивающем заряд количестве. В качестве подходящих анионов используют: хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, цитраты, ацетаты, фосфаты и бораты.

Преимуществом приведенных комплексов является их устойчивость в растворе и связь с авидным хелатообразующим агентом, обеспечивающим предпочтительное взаимодействие технеция с биологической группировкой, ответственной за направленную доставку излучателя.

Авидные антитела – иммуноглобулины, образовавшиеся при повторном контакте организма с одним и тем же антигеном (повторной иммунизации). Авидные антитела характеризуются пониженной авидностью. Они могут дать перекрестные реакции по антигенной структуре с родственными антигенами.

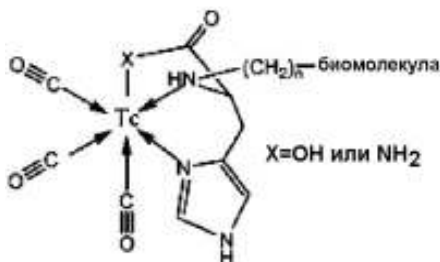


Рис. 16. Мечение технецием биомолекулы, через Tc-трикарбонил синтон.

В этом случае комплекс технеция будет подвергаться реакциям транскелатирования с биологическими макромолекулами или конкурирующими лигандами *in vivo*. Комплексы технеция небольшие и компактные, что полезно, поскольку они оказывают минимальное стерическое влияние на конъюгированную обеспечивающую направленную доставку биологическую группировку (Z). Поскольку комплексы являются гидрофильными, то они не распределяются внутриклеточно в другие компартменты, и, поэтому, быстро выводятся из фоновых органов и тканей *in vivo*, например из кровотока.

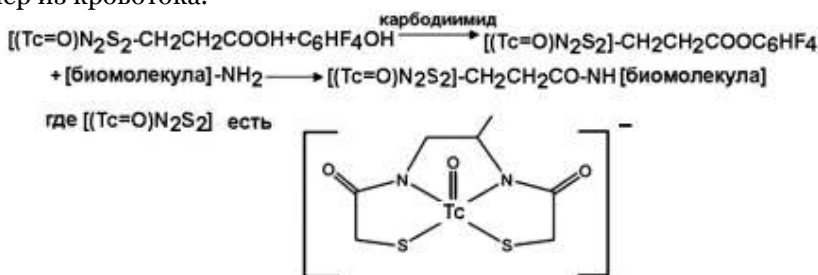


Рис. 17. Синтез пептида меченного ^{99m}Tc методом пост-конъюгации.

Существуют РФП и на основе карбонильных комплексов Tc(1+). Трикарбонильные комплексы технеция используют в качестве кардиотропов. При подборе комплексов учитывают, что комплекс должен иметь заряд +1 (т. е. быть аналогом калия), должен быть умеренно липофильным (при высокой липофильности препарат накапливается в печени, а при низкой – незначительно концентрируется в миокарде) и должен быть устойчивым в плазме крови. Желательно, чтобы молекулы воды в триакватрикарбонильном комплексе замещались комбинацией простых моно- (М) и бидентатного (В) лигандов с различной структурой и липофильностью. Отметим, что комплексы трикарбонилтехнеция с дитиокарбаматными лигандами, содержащими морфолиновые функциональные группы, обладают высокой аффинностью к клеткам меланомы. $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{J}$ используют

для изучения как перфузии, так и вентиляции лёгких (поскольку пентакарбонилгалогениды ^{99m}Tc существуют и в газовой фазе). Простые комплексы одновалентного технеция применяют в качестве диагностических РФП без сложной процедуры конъюгации с биомолекулами.

Простой способ получения карбонильных комплексов технеция (I) и рения (I) общей формулы $[\text{M}(\text{CO})_3 (\text{H}_2\text{O})_3]^+$, где $\text{M} = ^{99m}\text{Tc}$ или ^{186}Re , является одностадийным. Пертехнетат или перренат калия обрабатывают карбонилирующим агентом в присутствии галогенводородной кислоты при температуре 200° и давлении $100\div 160$ атм в течение $1\div 1,5$ ч.

Комплексы некоторых элементов $^{186,188}\text{Re}$, ^{99m}Tc , ^{153}Sm , ^{177}Lu и ^{90}Y с золедроновой кислотой остеотропны и используются для сцинтиграфии скелета. Способ получения металлокомплекса заключается в том, что лиофилизат, полученный смешением раствора золедроновой кислоты и раствора двуххлористого олова (восстановитель) в соляной кислоте в атмосфере инертного газа и добавлением гидроксида щелочного металла, смешивают с раствором радионуклида. Металлокомплексы могут содержать антиоксиданты: аскорбиновая или гентизиновая кислота и др.

Рений также, как и технеций, образует комплексы с различными лигандами. Существуют комплексы ^{188}Re с этилендиамин- N,N,N',N' -тетракис-метилен-фосфорной кислотой, этилендиамин- N,N' -бис-метилен-фосфорной кислотой, нитрилотрис(метилен)три(фосфоновой) кислотой и др.

Важно, что в присутствии SnCl_2 все лиганды образуют комплексы при $\text{pH} < 3$.

В ОФЭКТ достаточно широко используются РФП с меткой ^{201}Tl (73,1 ч, рентгеновское излучение с энергией 135 и 167 кэВ), который по своим свойствам близок к калию. Он активно захватывается Na^+ , K^+ -АТ-фазой и накапливается в кардиомиоцитах, что позволяет отличить жизнеспособный миокард от рубцовой ткани. Захват ^{201}Tl миокардом прямо пропорционален кровотоку, причём эта зависимость сохраняется при физической нагрузке на пациента. Перераспределение препаратов на основе таллия выражено гораздо сильнее, чем у технеция, что повышает их ценность при оценке жизнеспособности миокарда.

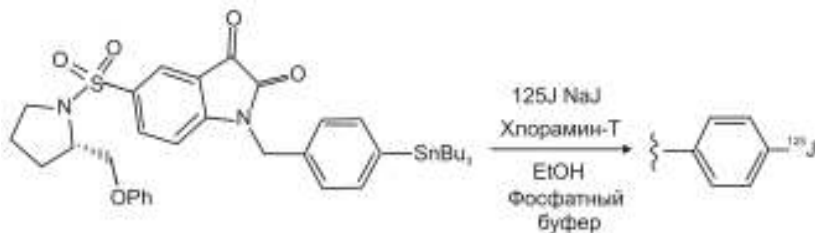


Рис. 18. Схема синтеза ^{125}I 5-пирролидинилсульфонил изатина используемого в сцинтиграфии (изатин-1Н-индол-2,3-дион, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ – производное индола).

Важное требование к РФП – его радиохимическая чистота. Проблема в том, что РФП начинает разлагаться сразу после его синтеза. Дegradaция может превысить допустимый уровень (считается, если РФП разрушается более чем на 10%, то он не может использоваться в медицине). Для предотвращения разрушения препарата вводятся специальные добавки – стабилизаторы и антиоксиданты. Эти добавки предотвращают окисление

иона олова $[\text{Sn}(2^+)]$, который ещё остаётся в растворе, $\text{Sn}(4^+)$ и удерживает образованный комплекс от окисления обратно к исходному TcO_4^- . В качестве антиоксиданта обычно используют аскорбиновую кислоту.

Иногда избыток антиоксиданта или восстановителя в растворе оказывает вредное влияние на стабильность РФП. Например, составы, которые содержат легко восстанавливаемые функциональные группы типа ароматических нитрогрупп, нитроимидазолы и дисульфидные связи, способные реагировать с ионом олова, могут восстановиться до биологически неактивных форм. Кроме того, комплексообразующий металл может перейти в более низкую степень окисления, чем это необходимо для синтеза РФП

19.2 РФП для позитронной эмиссионной томографии

Для целей ПЭТ используются чрезвычайно короткоживущие нуклиды. Получение из них РФП представляет собой серьёзную проблему: на производство изотопа, синтез меченого соединения (причём не простой, а направленный, т.к. изотоп должен быть введён в точно назначенное место в молекуле), доставку препарата к больному, введение препарата в организм человека и проведение анализа отводится несколько минут. Естественно, что в этом случае применимы только экспрессные методы синтеза. Обычно применяются не столько химические, сколько биохимические методики, причём и генератор нуклида (циклотрон) и фабрика меченых соединений располагаются непосредственно на территории госпиталя или даже в здании лечебного учреждения.

Биосинтезатор позволяет производить обширную номенклатуру РФП. Произведенные на циклотроне радиоизотопы переносятся в биосинтезатор, где они присоединяются к используемым в клинике биомолекулам. Переход от выпуска одного препарата к другому производится простой заменой картриджа. Готовые картриджи с реактивами исключают ручное дозирование реактивов, предотвращая ошибки персонала.

Синтезы меченных ^{14}C , ^{13}N и ^{15}O молекул CO_2 , CO , H_2O , CH_4 , NH_3 осуществляются быстро и просто (обычно путём одной операции) поскольку синтез проводится в газовой фазе. Как правило, после небольшой обработки (достижение нужной удельной активности или нужного солевого (0,9% NaCl) раствора меченой воды, стерилизации и т.п.) РФП, меченные этими радионуклидами, непосредственно вводят пациенту.

Введение метки ^{18}F требует более сложных операций.

Так, ^{18}F -ФДГ без добавления носителя получается в результате реакции нуклеофильного замещения трифлатной (трифторметансульфонатной) группы 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-2-трифторметилсульфонил-*D*-маннопиранозы в присутствии межфазного катализатора на F-18-фторид анион с последующим щёлочным или кислотным гидролизом. Стерилизация готового препарата проводится фильтрованием на фильтре с диаметром пор 0,22 мкм, после чего осуществляется контроль качества препарата. Радиационная доза составляет 122 МБк на 1 м² площади поверхности тела. Она зависит от роста и веса пациента и в среднем равна 370–400 МБк для исследования всего тела (для мозга достаточно 200 МБк).

Углерод-11. ^{11}C (20,4 мин) является 100% излучателем позитронов ($E_{\text{макс}}=968$ кэВ).

Остановимся на методах синтеза органических веществ меченных

Теоретически любая органическая молекула может быть помечена простым изотопным замещением природного углерода, ^{12}C , на ^{13}C с сохранением всех свойств материнской молекулы. В реальности, короткий период полураспада ^{13}C не позволяет осуществить эту стратегию.

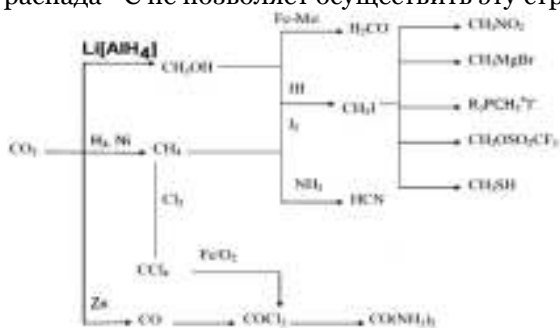


Рис. 19. Реакции синтеза предшественников, меченных ^{11}C .

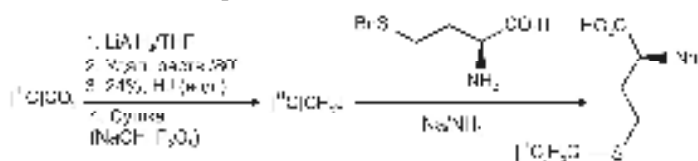


Рис. 20. Использование $^{11}\text{CO}_2$ для введения в молекулу ^{11}C .

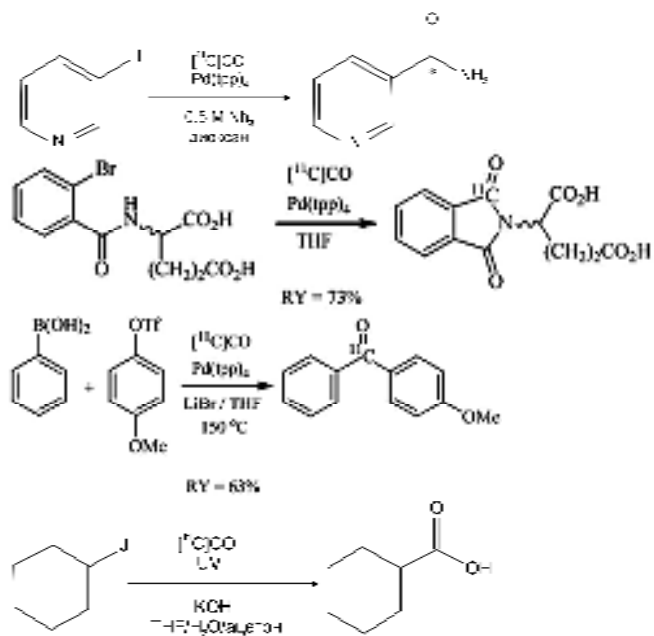


Рис. 21. Использование ^{11}CO для введения метки в органические молекулы.

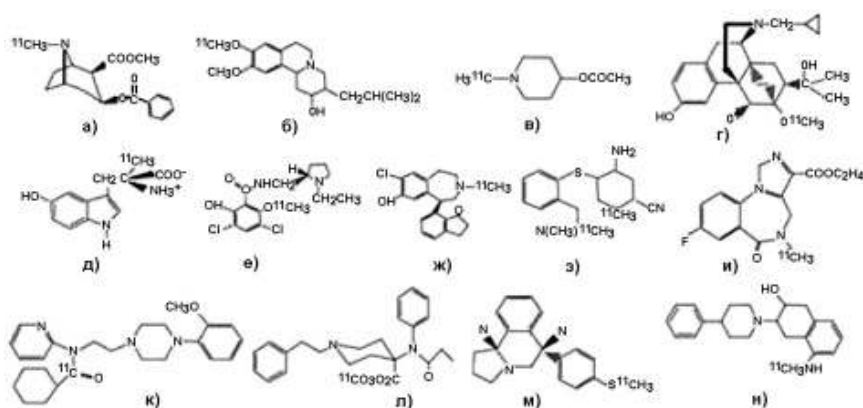


Рис. 22. Некоторые РФП для ПЭТ, меченные изотопом ^{11}C : а – кокаин, б – дигидротетрабеназин, в – метилпиперидил ацетат; дипренорфин; г – триптофан; д – раклоприд; ж – NNC112 ; з – DASB3-амино-4-[2 - [(ди (метил) амино) метил] фенил] сульфанилбензонитрил; и – флумазенил; к – WAY 100635; л – карфентанил; м – Mc-5652; н – MAV.

Углерод-11 (20 мин) получают на циклотроне в виде оксида или диоксида углерода, или метана. Меченый CO_2 затем восстанавливают до метанола и взаимодействием с HJ получают меченый йодистый метил. Эта реакция протекает с высокой скоростью, так что через 3–5 мин после начала реакции 70–95% радиоактивного йода оказывается в виде $^{11}\text{CH}_3\text{J}$.

Другая быстрая процедура, дающая высокий выход (97%) основана на использовании HJ , адсорбированного на оксиде алюминия. Часто $^{11}\text{CH}_3\text{J}$ синтезируют восстановлением $^{11}\text{CO}_2$ LiAlH_4 с последующей обработкой водным раствором HJ . Этот метод избавляет от изотопного загрязнения со стороны природного $^{12}\text{CO}_2$, из-за которого удельная активности $^{11}\text{CH}_3\text{J}$ может стать существенно ниже, чем в исходном оксиде углерода, $^{11}\text{CO}_2$. На рис. 20 и 21 приведены примеры использования $^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO и $^{11}\text{CH}_3\text{J}$ для синтеза некоторых меченых соединений.

Азот-13 (9,97 мин) нарабатывается на циклотроне. Чаще всего используют жидкие мишени, например, вода с добавками восстановителя и ингибитора радикалов (например, этилового спирта), в которой образуются ионы аммония $^{13}\text{NH}_4^+$, Этанол подавляет образование побочных продуктов $^{13}\text{NO}_2^-$ и $^{13}\text{NO}_3^-$, которые, впрочем, иногда тоже используются для синтеза РФП.

Кислород-15O (122 с) нарабатывается на циклотроне. Из-за своего необычайно короткого периода полураспада ^{15}O не используется для синтеза меченых органических соединений. Его применяют в виде O_2 , CO_2 или CO для ингаляционных исследований, а в составе H_2O – для инъекций меченой воды.

Фтор-18F (109,8 мин) нарабатывается на циклотроне. Так как радиус фтора близок у радиуса водорода, в большинстве молекул может использоваться как псевдоводород. Фтор в воде генерируется как анион, который химически вполне инертен. Фтор может быть введен в органическую молекулу путём использования его электроотрицательных и нуклеофильных свойств. Обычно радиоактивный фтор переводят во фторирующие агенты $^{18}\text{F}_2$ и $\text{CH}_3\text{COO}[^{18}\text{F}]$ способные реагировать с нуклеофильными суб-

стравами. Фтор-18 используется в ПЭТ обычно в форме $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$, синтез которой представлен на рис. 23.

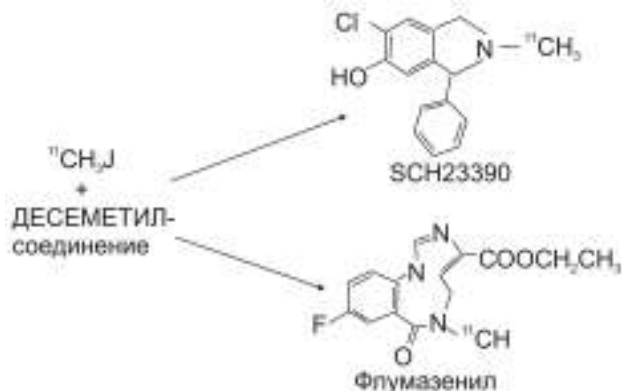


Рис. 23. Схема синтеза SCH23390 (производное бензазепина – антагонист D₁-рецепторов) и флумазенина (этил8-фтор-5,6-дигидро-5-метил-6-оксо-4Н-имидазо [1,5-а](1,4)бензодиазепин-3-карбоксилат), меченных ^{11}C . В автоматическом модуле синтез осуществляется за 45 мин, включая очистку продукта на жидкостном хроматографе.

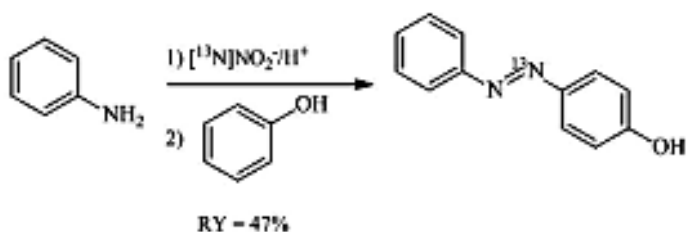


Рис. 24. Ведение ^{13}N в органическую молекулу с помощью $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2$.

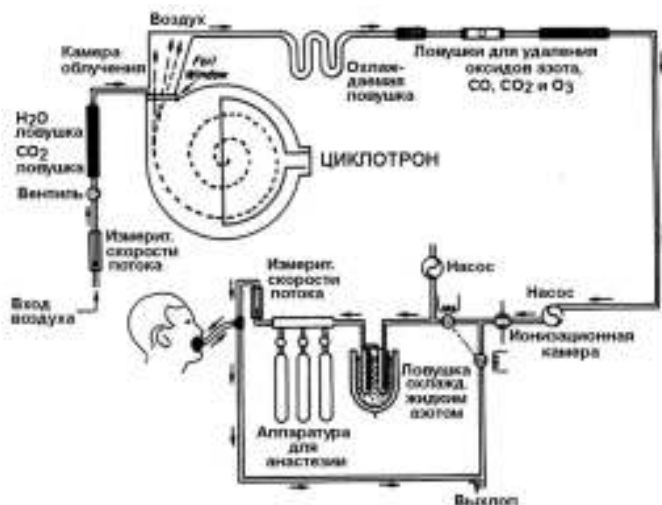


Рис. 25. Система генерации, очистки и использования кислорода.

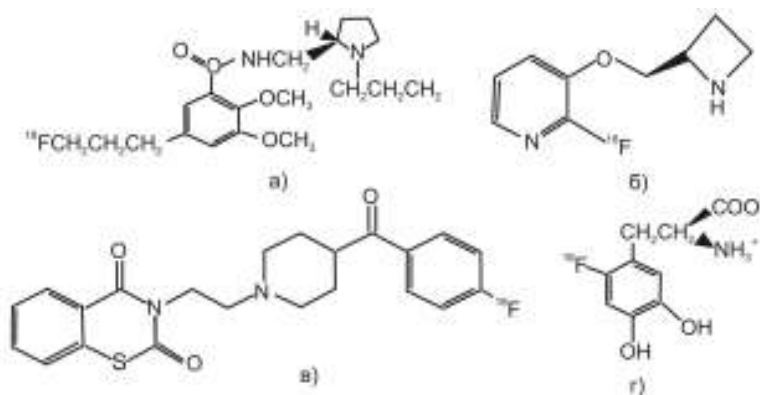


Рис. 26. Некоторые РФП для ПЭТ, меченные изотопом ^{18}F : а – фаллид; А8530; альтансерин ; фтор-ДОПА.

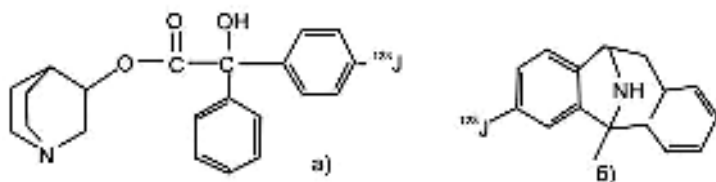


Рис. 27. Некоторые РФП для ПЭТ, меченные изотопом ^{123}I : а – JQNB, б – JodoMK-801.

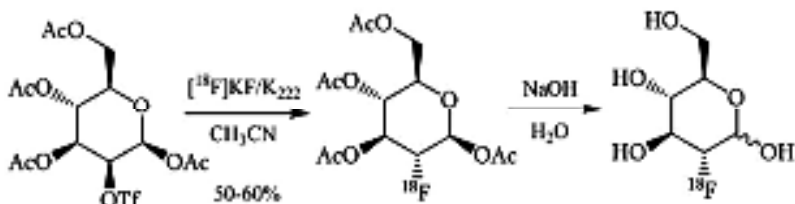


Рис. 28. Синтез ^{18}F -ФДГ.

Медь входит в состав ферментов человека, она вовлечена в окислительно-восстановительные реакции и участвует в транспортировке железа в плазме крови. Медь(II) образует мооядерные парамагнитные комплексы с лигандами – серой и азотом. Предпринимались попытки использования ^{64}Cu -ATSM (комплекс меди(2+) с диацетил-бис (N4) метилтиосемикар базоном) в терапии рака.

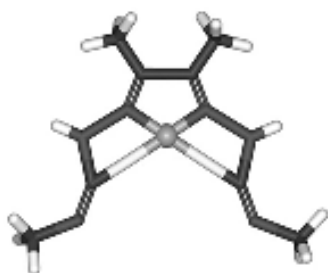


Рис. 29. Структура ^{64}Cu -ATSM.

В ПЭТ нашли применение многие изотопы йода.

19.3 Радиофармпрепараты для радионуклидной терапии

РФП, применяемые для терапии, приводят к накоплению большой дозы в короткий промежуток времени. Радионуклиды, на которых они ос-

нованы, обычно обладают небольшим периодом полураспада (не более нескольких дней). Используемые радиоактивные изотопы испускают мягкое β -излучение, α -частицы, оже-электроны или электроны конверсии. Наличие мягкого γ -излучения считается положительным свойством, т.к. такие радионуклиды позволяют получать изображения, отслеживающие перемещение изотопа по организму, а также оценивать радиационные дозы, получаемые как целевым органом, так и окружающей его тканью.

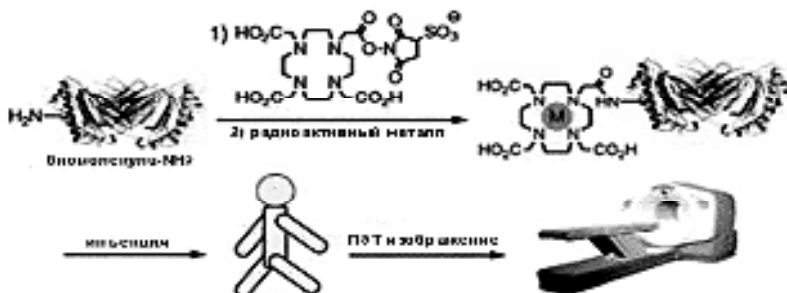


Рис. 30. Введение радиоактивного изотопа металла – позитронного излучателя – в биомолекулу и подготовка к сканированию.

Критерии для производства терапевтических радионуклидов практически те же самые, что и для диагностических: высокая изотопная и радиохимическая чистота, и высокая удельная активность.

Сначала рассмотрим терапевтические аппараты РФП, меченные β -излучающими радионуклидами.

Число β -излучателей, пригодных для терапии, довольно велико. Примерами являются: ^{32}P (14,3 дн); ^{47}Ca (4,5 дн), ^{47}Sc (3,4 дн), ^{77}As (1,6 дн), ^{89}Sr (50,5 дн), ^{105}Rh (1,5 дн), $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (14,04 дн), ^{131}I (8 дн), ^{153}Sm (1,95 дн), ^{159}Gd (18,5 ч), ^{161}Tb (6,9 дн), ^{165}Dy (2,4 ч), ^{166}Dy (3,4 дн), ^{169}Er (9,4 дн), ^{171}Er (7,5 ч), ^{177}Lu (6,71 дн), ^{186}Re (3,7 дн), ^{199}Au (3,1 дн), и др.

В последнее время для терапевтических целей стали применять и позитронные излучатели: ^{48}V (16,9 дн), ^{52}Mn (5,6 дн), ^{64}Cu (12,7 ч), ^{83}Sr (32,41 ч), ^{86}Y , ^{124}I (4,2 дн), и др.

Замечание. Позитронные излучатели в терапии используются не столько для лечебных, сколько для диагностических целей (в основном для реализации ПЭТ). В этом случае РФП метят двумя изотопами одного и того же элемента, один из которых β^- , а другой β^+ – излучатель. Например, ^{64}Cu используется вместе с ^{67}Cu , ^{83}Sr с ^{89}Sr , ^{86}Y с ^{90}Y , ^{124}I с ^{131}I , и т.п.

Некоторые РФП с β -излучателями являются простыми соединениями, и синтез их не представляет серьезной проблемы. Примерами являются хлорид стронция или ортофосфат натрия, используемые для паллиативной терапии костных метастаз. Фосфор-32 (14,2 дн) является источником β -частиц с максимальной энергией 1,7 МэВ и наибольшей длиной пробега в тканях (до 8 мм). Используется в сцинтиграфии и терапии. Мечение этим изотопом проводится инкорпорацией меченого фосфата в нуклеиновые кислоты или в фосфолипиды.

Бета-излучатели – металлы – обычно связываются комплексонами. Примерами являются Sm-153-EDTMP , Re-186-HEDP , Re-188-HEDP/EDTMP , Sn-117m(IV)-DTPA , Lu-177-EDTMP .

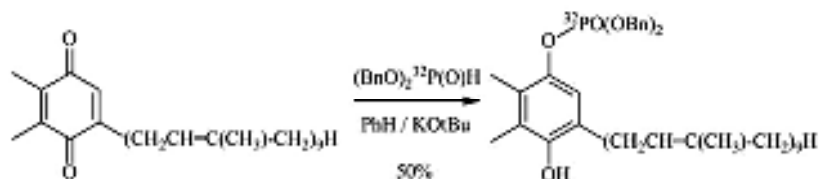


Рис. 31. Реакция получения меченного ^{32}P фосфолипида.

Табл. 2. Короткоживущие радионуклиды для диагностики и терапии, получаемые на линейном ускорителе протонов.

Радионуклид	Применение	T
^{82}Sr	ПЭТ-диагностика (кардиология)	25 дн.
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	Терапия, γ -диагностика (костные онкологические, сердечнососудистые заболевания)	14 дн.
^{67}Cu	Терапия (онкология)	62 ч.
^{64}Cu	Терапия, ПЭТ-диагностика (онкология)	12,7 ч.
^{72}Se	ПЭТ-диагностика (онкология)	8,5 дн.
^{103}Pd	Терапия (рак простаты, печени, молочной железы, ревматоидные артриты)	17 дн.
^{225}Ac	Терапия (онкология)	10 дн.
^{223}Ra	Терапия (онкология)	11,4 дн.

Иттрий-90 используется для различных терапевтических целей, включая радиоиммунотерапию с мечеными антителами, лечение опухолей печени и ревматоидного артрита. Коллоидные РФП ^{90}Y применяются для лечения неоперабельных и больших краниофарингитом. Этот радионуклид получается в процессе распада продукта деления ^{90}Sr . Основной задачей безопасного клинического использования ^{90}Y является его полное отделение от ^{90}Sr , накопление которого в скелете может вызвать депрессию костного мозга. Технология отделения ^{90}Y от ^{90}Sr включает несколько стадий разделения и очистки.

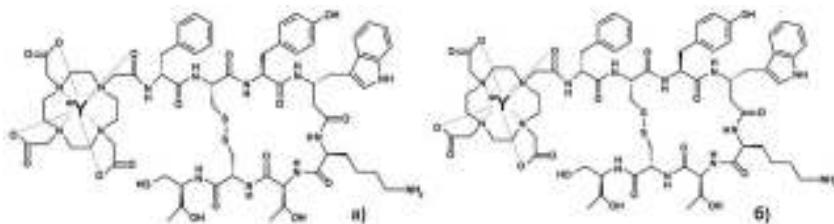


Рис. 32. Некоторые комплексы иттрия: а – DOTATOC (DOTA Phe1-Tyr3)октреотид – хелатное соединение, содержащее ^{90}Y ; б – иттрия [$^{90\text{m}}\text{Y}$] такатузумаб тетразектан: DOTA – линкер моноклонального антитела такатузумаб с тетразектан и хелатором ^{90}Y .

В РФП радиоактивные металлы связывают с белками или пептидами. Обычно это осуществляют путем использования хелаторов, мультидентантных лигандов, которые образуют нековалентную связь с металлом. Хелатор, предназначенный для введения метки, должен быть бифункциональным, т. е. содержать одну функциональную группу для хелатирования, а другую – для сцепления с функциональными группами белков и пептидов. Наиболее часто связи устанавливаются с амино- и тиоль-

ной группой (α -амино- β -тиопропионовая кислота; 2-амино-3-сульфанилпропановая кислота) цистеина. Возможны два способа использования хелаторов: предмаркировка и постмаркировка. Пост-маркировка заключается в присоединении хелатора к пептиду или белку с последующим введением радиоактивного металла. Обычно постмаркировка обеспечивает почти 100% эффективность мечения без дополнительной очистки продукта. В предмаркировке сначала образуют комплекс радиоактивного металла с хелатором, и затем этот комплекс соединяют с таргентным белком. В этом способе выход продукта меньше, чем в первом.

Образование хелатных комплексов – обратимый процесс. Помимо термодинамической стабильности комплекса, важны его кинетические свойства. Более кинетически инертные хелаты обладают более низкими скоростями как ассоциации, так и диссоциации. Они более устойчивы *in vivo*, хотя их маркировка требует более жёстких условий, например, повышенной температуры. Требования стабильности достаточно высоки, т. к. многие белки плазмы крови, например, трансферрин (белок плазмы крови, осуществляющий транспорт железа) или церулоплазмин (медь-содержащий белок), присутствующий в плазме крови) также обладают хелатными свойствами, и постоянно пытаются «отобрать» у РФП радионуклид. Поскольку концентрация естественных белков в крови намного выше концентрации меченого белка, стабильность бифункционального хелатного комплекса должна быть на несколько порядков величины выше стабильности комплекса того же металла с белками плазмы крови. Различные группы металлов, имеют разные химические свойства, и требуют для устойчивой маркировки разные хелаторы.

Полиаминополикарбоксилатные хелаторы легко образуют комплексы с лантанидами (такими, как ^{177}Lu , ^{153}Sm или ^{166}Ho) и с ^{90}Y и ^{111}In . Выделяют два класса таких комплексообразователей: макроциклические и ациклические (алифатические). Обычно используемые макроциклические хелаторы для радиоактивных лантанидов являются различными производными ДОТА. Высокая кинетическая инертность комплекса, т.е. медленная скорость диссоциации ДОТА, обеспечивает стабильность связи с радионуклидом, однако, из-за медленной скорости ассоциации для введения метки требуются повышенная температура. ДОТА-производные используются для мечения коротких пептидов, которые довольно устойчивы при температурах 60–90°. Большинство ациклических полиаминополикарбоксилатных хелаторов являются различными производными ДТПА (диэтилентриаминопентауксусная кислота). Комплексы различных производных ДТПА с металлами обладают требуемой стабильностью.

Хотя ациклические хелаторы менее инертны, и, следовательно, менее устойчивы, чем макроциклические, введение метки проходит быстро даже при комнатной температуре. По этой причине, их используют для мечения моноклональных антител, которые нельзя нагревать. Существуют методики прикрепления полиаминополикарбоксилатных хелаторов к таргентным белкам и пептидам. Есть два изотопа рения представляющие интерес для таргетной терапии: ^{186}Re со средней энергий β -частиц и ^{188}Re с высокой энергией β -частиц. Мечение рением может быть выполнено непосредственно или косвенно. Прямая маркировка даёт ненадёжные результаты и вообще не годится для антител. Косвенный метод, заключающийся в

создании хелатного комплекса с ^{188}Re с последующим прикреплением его к антителу, дает лучшие результаты.

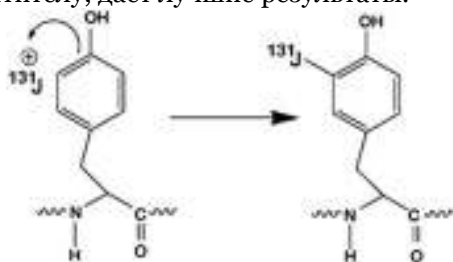


Рис. 33. Прямое йодирование.

Макроциклические хелаторы ТЕТА и СВ-ТЕ2А (4,11-ди(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан) обеспечивают хорошую стабильность ^{67}Cu комплексов.

Йод-131. Коротко остановимся на методах мечения органических соединений изотопами йода, например, ^{131}J . Существуют два способа радиойодизации: прямой и косвенный. Согласно прямому способу находящийся в виде электрофильного йода (+1), ^{131}J атакует ароматические остатки аминокислот белков или пептидов. Если реакцию проводят при физиологическом значении pH , йод присоединяется главным образом к тирозину и, в меньшей степени к гистидину (L - α -амино- β -имидазолилпропионовая кислота) или триптофану (β -индолил- α -аминопропионовая кислота). Оксиданты типа хлорамин-Т или йодоген применяют для *in situ* окисления радиоактивного йода. Прямой метод йодирования быстрый и простой метод, обеспечивающий высокий выход целевого продукта с высокой удельной радиоактивностью.

Прямые методы йодирования часто невозможны (например, если молекула не содержит тирозин), тогда для введения метки в препарат, используют промежуточные молекулы – линкеры. Линкер должен содержать две функциональных группы, одна из которых обеспечивает быстрый и эффективный захват радиоактивного йода, и другая – быстрое и эффективное сцепление к белкам, например, к аминогруппе лизина или к тиольной группе цистеина. Дополнительное преимущество косвенного мечения состоит в том, что биологические свойства РФП можно управлять путём целенаправленного подбора линкера.

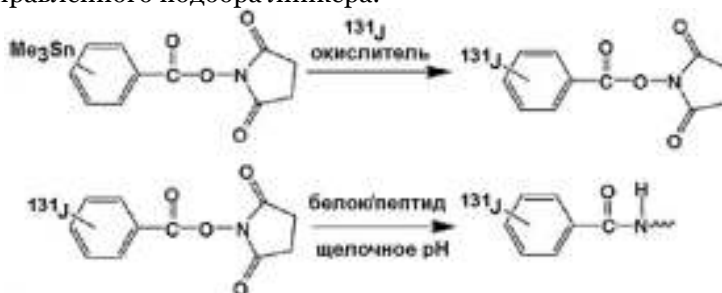


Рис. 34. Косвенная радиойодирование молекулы-линкера N-сукцинимидил триметилстаннилбензоат.

Йод-125. ^{125}J -РФП используются для снятия болевого синдрома, возникающего как следствие метастатического поражения костей и для торможения роста метастазов в костях. ^{125}J метят путем химической обработки бычьего сывороточного альбумина при помощи хлорамина Т (натриевая соль N-моноклор- p -толуолсульфонамида) и электрохимическим способом маркирования ферритина (взаимодействие со свободным радио-

активным йодом, выделяющимся в ходе анодного окисления йодидов). Используют изотоп ^{125}J в виде изотонического раствора йодида натрия, не содержащего носителя и восстанавливающих примесей. Ферментативное йодирование позволяет получать препараты с высокой удельной активностью. Физико-химические и иммунологические свойства белка остаются при этом неизменными. Основные сложности связаны с выбором фермента, так как можно использовать далеко не всякую пероксидазу. Для радиойодирования наиболее подходящим ферментом является лактопероксидаза.

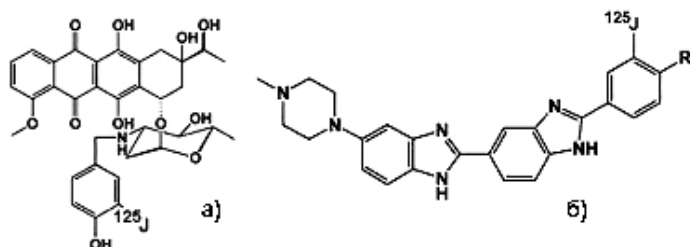


Рис. 35. Структура некоторых молекул, меченных ^{125}J : а – [^{125}J]-даунорубицин-производное; б – [^{125}J]-H33342 ($R=\text{OCH}_2\text{CH}_3$); H33342 – Hoechst краситель – вещество, обладающее высокой проницаемостью в биологические клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном учебном пособии рассмотрены физические и химические аспекты использования ионизирующих излучений и радионуклидов в медицине. При этом основное внимание было уделено идеям и методам медицинской радиохимии.

Приведённый в учебнике материал демонстрирует, что на начало 21-го века достаточно широко внедрёнными в клиническую практику оказались методы радиационной диагностики, тогда как методы радионуклидной терапии, за исключением брахитерапии, всё ещё находятся на начальной стадии развития. Если говорить об излучениях, никак не связанных с радионуклидами, то в медицине по-прежнему в основном используется просвечивающая рентгеновская диагностика (рентгеноскопия, рентгенография, флюорография и т.п.). Компьютерные рентгеновские томографы в настоящее время остаются дорогим и сложным (особенно в плане интерпретации результатов) оборудованием, которое может себе позволить далеко не каждое медицинское учреждение. Другие виды ионизирующих излучений в медицинской диагностике в настоящее время не применяются.

Если говорить о применении в диагностике излучений, непосредственно связанных с радионуклидами, то здесь используется три метода: сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная томография и позитронная эмиссионная томография. Наибольшее распространение нашла сцинтиграфия, применяемая в статическом и динамическом режимах, в основном – в сфере онкологии. Эти методы основаны на использовании γ -излучения, а изображения создаются гамма-камерами, работающими пока исключительно на сцинтилляционном принципе. В настоящее время разработаны различные РФП, меченные разными радионуклидами ^{75}Se , ^{99m}Tc , ^{113m}In , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{201}Tl и др., но подавляющее число исследований методами сцинтиграфии и ОФКТ сейчас проводится на изотопе ^{99m}Tc . Широкому распространению радионуклидной диагностики препятствует категорический отказ фармацевтической промышленности производить какие-либо РФП на основе короткоживущих, тем более – ультракороткоживущих изотопов, поскольку такие РФП невозможно хранить, перевозить на большие расстояния и контролировать их качество. Если долгоживущие радионуклиды медицинского назначения производят на промышленных реакторах и высокопроизводительных ускорителях в ядерно-физических и радиохимических центрах, располагающих мощными методами радионуклидного и фармацевтического контроля и высококвалифицированным персоналом, то короткоживущие радионуклиды производят на лабораторных изотопных генераторах непосредственно на территории госпиталя, где трудно гарантировать качество РФП и безопасность проводимых работ. Поставка специальных наборов препаратов для синтеза РФП несколько смягчает проблему, но не снимает вовсе.

Ионизирующие излучения сейчас достаточно широко применяются для радиотерапии злокачественных опухолей. В этом направлении задействованы практически все виды ионизирующих излучений: рентгеновское излучение, γ -излучение, ускоренные до высоких энергий электроны, протоны и более тяжелые ионы, нейтроны (тепловые, промежуточные и быстрые) и даже мезоны. Источниками излучения обычно является атомный реактор или ускоритель, но изотопные источники излучений (на базе дол-

гоживущих изотопов ^{60}Co , ^{137}Cs и др.) также не утратили своего значения. Управляемые компьютерами мощные источники излучений позволили перейти от лучевой терапии к радиохирургии. Распространению радиохирургии препятствует высокая цена оборудования и требование высокой квалификации обслуживающего персонала. Радионуклиды β - и α -излучатели нашли применение в брахитерапии. В рассматриваемых здесь направлениях терапии проблем с производством долгоживущих радионуклидов и источников излучения на их основе нет, и они не предвидятся.

В настоящее время основные проблемы возникли с производством РФП на базе ультракороткоживущих изотопов, как для диагностики (ПЭТ), так и для адресной терапии. Поскольку времена жизни применяемых здесь радионуклидов измеряются минутами, то и производство радионуклида и синтез РФП должны находиться в непосредственной близости с лечебным учреждением. Но здесь применение ПЭТ и радионуклидной терапии наталкивается на серьезные трудности, поскольку за несколько минут нужно наработать требуемый изотоп, выделить его и очистить, провести направленный синтез соединения, перевести его в приемлемую фармацевтическую форму, ввести его в пациента и провести исследование или терапевтическую процедуру. Все операции требуют строго дозиметрического контроля и соблюдения техники безопасности. Для проведения подобных работ, госпиталь должен быть оснащён компактным атомным реактором или ускорителем с необходимой системой защиты от излучения и защитой от хищения радионуклидов, системой управления производством и перемещением радионуклида и автоматической системой управления химического и/или биохимического производства РФП. Поскольку синтез меченого конъюгата – сложный, многостадийный и небезопасный процесс, то в отсутствие квалифицированных радиохимиков, синтез РФП, меченных ультракороткоживущими радионуклидами, возможен только при полной автоматизации синтеза и исключения какого-либо участия в нём человека. В свою очередь, это требует разработки и поставки специальных картриджей, предназначенных для наработки требуемого РФП.

Все работы с РФП на базе ультракороткоживущих радионуклидов должны быть сосредоточены на территории госпиталя в отдельном корпусе, включающем два отделения: ПЭТ диагностики и радиоизотопной терапии. В здании радиофармацевтической лаборатории находится бункер для циклотрона и сам циклотрон, лаборатория производства РФП по стандартам чистого фармацевтического производства, основное оборудование для производственных линий РФП, лаборатория контроля качества с контрольным оборудованием. Отделение ПЭТ диагностики включает специально оборудованное помещение для инъекций и комнату ожидания после введения РФП. Отделение радионуклидной диагностики располагает помещением для камеры ПЭТ/КТ с усиленным фундаментом и соблюдением норм радиационной безопасности, измерительное оборудование и сканер ПЭТ или ПЭТ/КТ.

Серьёзные проблемы возникают и в работе самого лечебного заведения, поскольку в этом случае требуются специальные изолированные палаты с «активными койками», спецканализация, спецпрачечная, система дозиметрического контроля пациента и обслуживающего персонала, система сбора и переработки радиоактивных отходов и т.п.

Если в сфере радиационной диагностики выдающимся достижением явилось создание и внедрение в клиническую практику методов компьютерной томографии, сцинтиграфии, одно- и двухфотонной томографии, то в сфере создания фармацевтики основные успехи связаны с привлечением идей и методов иммунохимии, что позволило создать такие важные направления, как радиоиммунный анализ и радиоиммунотерапия. Были разработаны препараты нового поколения, которые в большинстве случаев представляют собой меченые антитела или пептиды. Реакция мечения, как правило, реализуется посредством бифункциональных хелатирующих агентов, которые могут присоединяться к молекулам биологически активного соединения, с одной стороны, и, с другой стороны, имеют хелатирующие группировки, способные связывать катионы металлов. Радиофармацевтическая промышленность начала выпускать индикаторы для выявления атеросклеротических бляшек, апоптоза, гипоксии, ангиогенеза; высокоспецифические РФП для диагностики различных новообразований; предикторы реакции на медикаменты; препараты для ПЭТ, препараты для радиотерапии альфа- и бета-излучателями. Произошло развитие лигандных технологий, началось применение наномодифицированных материалов для направленной доставки лекарственных средств к органам-мишеням.

Большие надежды возлагаются на РФП с α -излучателями и радионуклидами, испускающими оже-электроны и электроны конверсии, поскольку они позволяют уничтожать небольшие злокачественные опухоли и даже отдельные раковые клетки. Однако в практическую медицину подобные препараты ещё не вошли. Проводятся широкие лабораторные *in vitro* экспериментальные и доклинические исследования. Первое испытание препаратов с α -излучающим нуклидом на добровольцах проведено в 1996 году. К 2008 г. были опубликованы результаты лишь трёх клинических испытаний РФП с α -излучателем. К началу 2012 г. только один препарат ($^{223}\text{RaCl}_2$), был разрешён к клиническому применению. Создание более сложных конъюгатов с РФП на базе α -излучающих радионуклидов – дело будущего.

Развитие ядерной медицины требует совместных усилий врачей-онкологов, медицинских физиков, инженеров, программистов, радиохимиков, биохимиков, фармацевтов, дозиметристов и др. В сфере диагностики целесообразно объединение различных лучевых методов (КТ, сцинтиграфии, ПЭТ, ЯМР-томографии, УЗИ и др.) в единый диагностический комплекс. В области онкологии перспективным представляется создание препаратов, совмещающих преимущества радионуклидной терапии с преимуществами традиционной химиотерапии рака.

Широкому внедрению радионуклидов в медицину мешает высокая стоимость оборудования, изотопов и РФП, трудности синтеза таргетных РФП на основе ультракороткоживущих радионуклидов, необходимость территориального совмещения ядерных центров и госпиталей. Весьма серьёзной проблемой является подготовка специалистов в области использования радионуклидов и ионизирующих излучений в медицине.

Предлагаемый учебник – небольшой шаг в этом направлении.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Бекман И.Н. Радиоактивность и радиация. Радиохимия том 1. М.: Октопринт. 2011. 400 с.

Бекман И.Н. Радиоактивные элементы: радиохимия том 2// Онтопринт//М: 2014

Бекман И.Н. Ядерная индустрия и промышленная радиохимия: радиохимия том 4// Онтопринт//М: 2013.

Бекман И.Н. Радиоактивность, радиация и радионуклиды // *Palmarium academic publishing, Saarbrücken*, Германия, 2013.

Бекман И.Н. Радиохимия, т.1 и 2//ЮРАЙТ, 2014.

Гольдин Л.Л., Джелепов В.П., Ломаное М.Ф., Савченко О.В., Хорошков В.С. // Применение тяжёлых заряженных частиц высокой энергии в медиуине//Успехи физ. наук, т.110, №1 (1973) 77 – 99.

Грузман И.С.//Математические задачи компьютерной томографии // Соровский образовательный журнал, т. 7, №5 (2001) 117 – 121.

Калантаров К.Д., Калашников С.Д., Костылев В.А., Кутузов С.Г., Марковский А.Е., Наркевич Б.Я., Пономарев В.В., Сошин Л.Д.//Аппаратура и методики радионуклидной диагностики в медицине//М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», 2002 122 с.

Королук И.П. , Цыб А.Ф. //Беседы о ядерной медицине//Серия: Эврика// Молодая Гвардия//1988, 192 с.

Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии. Учебное пособие. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.

Терновой С.К., Синицын В.Е.//Методы лучевой диагностики//Учеб. пособие// ГЭОТАР-Медиа //2010, 304 с.

Терновой С.К., А. Б. Абдураимов, Федотенков И.С.//Компьютерная томография: учебное пособие//ИГЕОТАР-Медиа//2008, 176 с.

Лучевая диагностика и терапия//Учебник для студентов медицинских вузов в 2-х томах - Т. 1.: Общая лучевая диагностика//Терновой С.К., Васильев А.Ю., Синицын В.Е., Шехтер А.И. – Т. 2.: Частная лучевая диагностика. //Терновой С.К., Васильев А.Ю., Синицын В.Е., Шехтер А.И.– М.: Медицина, 2008. – 588 с.: ил.

Эмиссионная томография: основы ПЭТ (позиционно-эмиссионная томография) и ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография)// Арсвольд Д., Верник М. (Ред.): Пер. с англ. Издательство: Техносфера 2009. Твердый переплет. 600 с.

Ahluwalia B.D., Van V.F., Ahluwallia A.D.//Tomographic methods in nuclear medicine: physical principles, instruments, and clinical applications//CRC Press//1989, 256 p

Elgazzat A.E.//A concise guide to nuclear medicine//Springer//2011, 166 p

Chandra R.// Nuclear medicine physics: The Basics (Radiology Pocket Atlas Series) //6 ed.//Lippincott Williams & Wilkins//2004, 224p

Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E.//Physics in Nuclear Medicine //3 ed.//Saunders//2003, 544 p

Christian P.E., Waterstram-Rich K.M.//Nuclear medicine and PET/CT: Technology and techniques// Mosby//7 ed.//2011//760 p

Cook G.J., Dutton J.E.//Exercises in clinical nuclear medicine//Informa Healthcare// 2002, 155 p

Davidovits P.//Physics in Biology and Medicine//2 ed.// Elsevier//2001.,322 p

Dewanjee M. K.//Radioiodination: Theory, practice, and biomedical Application (Developments in Nuclear Medicine)//1 ed.//Springer-Verlag New York//1992//658 p

Donohoe K.J., Van den Abbeele A.D.//Case-Based Nuclear Medicine//Thieme//2011, 600 p

Eary J. F.//Nuclear Medicine Therapy//Informa//2007, 216 p

Elgazzar A.H.//A Concise Guide To Nuclear Medicine// Springer-Verlag Berlin And Heidelberg GmbH & Co. K//2011, 166 p

Ell P.J., Gambhir S.S.//Nuclear medicine en clinical diagnosis and treatment: V. 1-2//3 ed.// Churchill Livingstone//2004//1950 p

Goris M.//Nuclear medicine applications and their mathematical basis//World Scientific Publishing Co Pte Ltd//2011, 284 p

Hodder A.//Clinical nuclear medicine//Elsevier Science//2006, 896 p

Johansson J.//Radon transform in positron emission tomography//Turku PET Centre image processing series report TPCIMG0002 (2004), 30p.

Lombardi M.H.//Radiation safety in nuclear medicine//2 ed.//CRC press//2006, 195 p.

McPorland B.J.//Nuclear medicine radiation dosimetry//1 ed.//Springer//2011, 464 p

Mettler F.A., Milton Jr., Guiberteau M. J.//Essentials of nuclear medicine imaging //5 ed.//Saunders//2005, 592 p.

O'Malley C., Waxman B., Drosten S.//Diagnosis imaging: nuclear medicine. Treatment: using radiopharmaceuticals//1 ed.//AMIRSYS//2007, 860 p

Prekeges J.//Nuclear medicine instrumentation//1 ed.//Jones & Bartlett Publishers//2009//314p

Ramer K., Alani A.//Nuclear medicine. Review questions for the board examinations (3ed.)//Springer//2011, 260 p

Shackett P.//Nuclear medicine technology: procedures and quick reference//2 ed.//Lippincott Williams & Wilkins//2008, 576 p

Saha G.B.//Physics and radiobiology of nuclear medicine//3 ed.//Springer//2009//320 p

Siegel J.A.//Guide for diagnostic nuclear medicine/ Nuclear regulatory commission of nuclear medicine//2001, 73 p

Speer T.//Targeted Radionuclide Therapy// Lippincott Williams & Wilkins//2010, 608 p.

Sprawls P.Jr.//Physical Principles of Medical Imaging//Medical Physics//2 ed.//Pub Corp//1995, 278 p.

Stabin M.G.//Fundamentals of nuclear medicine dosimetry//Springer//2008, 240 p.

Suetens P.//Fundamentals of Medical Imaging //2 ed.//Cambridge University Press//2002, 2009, 264 p.

Wilson M.A.//Textbook of Nuclear Medicine//Lippincott Williams & Wilkins//1998//631 p//

Ziessman H.A., O'Malley J.P., Thrall J.H.//Nuclear medicine: The requisites in radiology //3 ed.//Mosby//2005, 704 p

Ziessman H.A., Rehm P.// Nuclear medicine (case review series)//2 ed//Elsevier//2010, 416 p

Basic sciences of nuclear medicine//*Khalil M.* Ed.//Springer//2010, 423

Diagnostic nuclear medicine//*Sandler M.P., R. Coleman R.E., Patton J.A., Wackers F.J., Gottschalk A.* Eds.// 4th ed.//Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins//2002, 1272 p

Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT//*Wernik M., Aarsvold J.* eds.//Elsevier Academic Press//2004, 585 p.

Encyclopedia of Diagnostic Imaging, v.1//*Baert A.E.* Ed.// 1 ed//Springer//2008, 592 1966 p

Nuclear medicine board review. Question and answers for self-assessment // *Goldfarb C.R., Ongseng F., Cooper J., Karam M., Cooper J.A.* Eds.// 2 ed.//Thieme//2007, 150 p.

Stedman's Radiology Words: Includes Nuclear Medicine and Other Imaging//6 ed.//*Stedman* Ed.//2009, 1073 p.

Nuclear Medicine In Radiological Diagnosis // *Peters A.M.* Ed.//Martin Dunitz//2003, 820 p

Nuclear medicine physics // *J.J. Pedrosa de Lima,* Ed.// CRC PRESS// 2010, 524 p.

Practical Nuclear Medicine//*P.F. Sharp, H. G. Gemmell, A. D. Murray* Eds// Springer-Verlag London Ltd//2005//382 p

Principles and Practice of Nuclear Medicine//*P.J. Early, D.B. Sodee,* Eds.//2 ed.//Elsevier Health Sciences //1994// 896 p

Quantitative analysis in nuclear medicine imaging//*H. Zaidi* Ed.//1 ed.//Springer//2005//583 p

Rad cases: nuclear medicine//*Appelbaum D, Miliziano J, Nayak S, Bradley Y* Eds//Thieme//2011, 232 p

Targeted Radionuclide Tumor Therapy Biological Aspects// *Stigbrand T., Carlsson J., Adams G. P.* Eds.// Springer Science //2008., 407 p.

Technetium-99m Pharmaceuticals Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine online//*L. Zolle* Ed.//Springer//2006, 345 p.

Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ИСТОРИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ	8
1.1. Ионизирующие излучения	8
1.2 Биологическое действие ионизирующих излучений	9
1.3 Лучевая диагностика	10
1.4 Радиационная терапия	12
1.5 Радионуклидная диагностика и терапия	16
2. АТОМНОЕ ЯДРО И ЯДЕРНЫЕ ПРОЦЕССЫ	20
2.1 Атом и атомное ядро	20
2.2 Явление радиоактивности	24
2.3 Виды радиоактивного распада	29
2.4 Ядерные реакции	34
3. ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ	41
3.1 Виды ионизирующих излучений	41
3.2 Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом	44
3.3 Особенности взаимодействия ионизирующих излучений с биологической тканью	56
4. ИЗМЕРЕНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ	58
4.1 Детекторы ионизирующих излучений	58
4.2 Гамма-спектроскопия	65
4.3 Аппаратура для создания изображений радиационных полей	67
4.3.1 Флуоресцирующие экраны для рентгеноскопии	68
4.3.2 Фотопленки для рентгенографии	69
4.3.3 Волоконные и нанокристаллические детекторы	71
4.3.4 Детекторы для цифровой проекционной рентгенографии	74
4.4 Сцинтилляционные детекторы на сжатом ксеноне с позиционной чувствительностью	75
4.5 Гамма локаторы	76
5. РАДИАЦИОННАЯ ДОЗА И БЕЗОПАСНОСТЬ	77
5.1. Физическая и биологическая дозы	77
5.2. Доза при внешнем облучении организма	85
5.3. Эквивалентная доза при внутреннем облучении	88
5.4 Нормы радиационной безопасности и санитарные правила	90
6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ	96
6.1. Молекулярный уровень воздействия	98
6.2 Клеточный уровень воздействия	100
6.3 Организменный уровень воздействия	105
6.4 Управление радиобиологическим эффектом	109
7. РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА	111
7.1 Методы рентгеновской диагностики	111
7.2 Проекционная рентгенография	114
7.3 Аппаратура для рентгеновской диагностики	114
7.4 Рентгенографические изображения	120
7.5 Математический аппарат просвечивающей рентгенографии	128
7.6 Интерпретация рентгенограммы	129
7.7 Радиационные дозы при рентгеновской диагностике	130

7.8 Примеры рентгеновской диагностики	132
8. РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ	136
8.1 Принцип компьютерной рентгеновской томографии	136
8.2 Компьютерные томографы	138
8.3 Обработка изображений	143
8.4 Интерпретация результатов компьютерной томографии	147
8.5 Контрастные вещества в компьютерной томографии	155
8.6 Применение компьютерной томографии	157
9. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	160
9.1 Основные принципы лучевой терапии	160
9.2 Рентгеновская и гамма-терапия	167
9.3 Фотон-захватная терапия	175
9.4 Клиническая лучевая терапия	176
9.5 Дозиметрия в рентгено- и гамма-терапии	179
10. РАДИОХИРУРГИЯ	183
11. БРАХИТЕРАПИЯ	190
11.1 Сущность метода брахитерапии	190
11.2 Внутриполостное облучение	191
11.3 Внутритканевая брахитерапия	194
11.4 Аппликационная терапия	199
12. КОРПУСКУЛЯРНАЯ РАДИОТЕРАПИЯ	201
11.1 Электронная терапия	201
11.2 Протонная терапия	204
11.3 Мезонная терапия	212
11.4 Ионная терапия	213
11.5 Нейтронная терапия	216
11.5.1 Радиотерапия на быстрых нейтронах	216
11.5.2 Нейтрон-захватная терапия	217
13. СЦИНТИГРАФИЯ	221
13.1. Особенности радионуклидной диагностики	221
13.2 Сканирование	225
13.3 Статическая сцинтиграфия	225
13.4 Динамическая сцинтиграфия	233
13.5 Фармакокинетика	236
13.6 Изотопы и РФП для радионуклидной диагностики	239
13.7 Клинические применения РФП для диагностики	253
14. РАДИОИММУННЫЙ АНАЛИЗ	258
15. ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ	262
15.1 Эмиссионная томография	262
15.2 Принцип однофотонной эмиссионной компьютерной томографии	266
15.3 Радионуклиды и радиофармпрепараты для ОФЭКТ	267
15.4 Аппаратура и методика ОФЭКТ	269
15.5 Обработка результатов в методе ОФЭКТ	276
15.6 Клинические применения ОФЭКТ	278
16. ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ	283
16.1 Принцип двухфотонной эмиссионной томографии	283
16.2 Аппаратура для ПЭТ	289
16.3 Радионуклиды и радиофармпрепараты для ПЭТ	294
16.4 Обработка и интерпретация результатов ПЭТ	301

16.5 Кинетические исследования	308
16.6 Клиническое применение ПЭТ	312
17. РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ	315
17.1 Методы радионуклидной терапии.....	315
17.2 Радионуклиды и РФП для радионуклидной терапии	319
17.2.1 Альфа-излучающие радионуклиды	323
17.2.2 Бета-излучающие радионуклиды	326
17.2.3 Радионуклиды, излучающие оже-электроны	328
17.3 Наночастицы – носители радионуклидов.....	330
17.4 Радиоиммунная терапия.....	331
17.5 Клиническое применение радиотерапии	339
17.6 Дозиметрия и техника безопасности в радионуклидной терапии.....	349
18. МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ.....	353
18.1 Производство изотопов на ядерных реакторах	353
18.3 Производство изотопов на лабораторных генераторах.....	356
18.4 Производство альфа-излучающих радионуклидов.....	361
18.5 Производство бета- и гамма-излучающих радионуклидов	365
19. МЕТОДЫ СИНТЕЗА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	370
19.1 РФП препараты для сцинтиграфии, ОФЭКТ и радиоиммунного анализа	370
19.2 РФП для позитронной эмиссионной томографии.....	381
19.3 Радиофармпрепараты для радионуклидной терапии.....	385
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	391
РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА	394

Учебное издание

Бекман Игорь Николаевич

**РАДИАЦИОННАЯ И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА:
ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Радиохимия, том VII

Учебное пособие

*Редакторы: Э.М.Бекман, О.А.Полонская-Буслаева
Компьютерная верстка И.М.Бунцовой*

Подписано в печать __.__.2011. Формат 70х100/16
Усл. Печ. Л. 32,08. Тираж _____. Заказ № _____

Издатель Мархотин Павел Юрьевич
141100 МО, г. Щелково, Пролетарский проспект, 2-61
Тел.: (495) 968-74-08
www.ontoprint.ru

Отпечатано на собственной
полиграфической базе издателя