

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-006(075.8)

АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОГНОЗА КИНЕТИКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹*A. A. Викторов, ²G. M. Жаринов, ²N. Ю. Неклассова, ²O. A. Богомолов, ³P. A. Журавлев, ⁴E. E. Морозова*

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

²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

⁴Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Целью работы является развитие аналитического метода прогноза кинетики выживаемости и продолжительности предстоящей жизни больных раком после комбинированной лучевой терапии на основе математической модели и положений кинетической теории старения живых систем. Исходным материалом для исследования являлись медицинские статистические данные ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России (Санкт-Петербург) (РНЦРХТ) и математическая модель кинетической теории старения живых систем. Показатели качества жизни — кинетика выживаемости и продолжительность предстоящей жизни — определяются решением дифференциальных уравнений, описывающих скорость старения однородной группы больных, учитывающих три основные этапы жизни, начиная с рождения,— «нормальную» (стандартную) жизнь до заболевания с вероятностью смерти по различным причинам, жизнь с дополнительным заболеванием раком, определяющим на этом этапе преимущественную причину вероятной смерти от рака, жизнь в процессе лечения и после его завершения. Каждому этапу жизни соответствуют свои параметры математической модели скорости старения, отражающей конкуренцию двух противоположно направленных процессов: накопления повреждений структурно-функциональных связей организма и их восстановления, скорость разрушения которых при заболеваниях раком возрастает. Параметры математической модели определяются статистической обработкой показателей здоровья, собранных в банках демографических данных ЦДИ РЭШ и медицинских в РНЦРХТ. В основе идеологии разработанной модели лежит установленная в опубликованных работах специалистов РНЦРХТ статистическая корреляция с выживаемостью: для больных раком предстательной железы — скорости роста уровня простатического специфического антигена (ПСА) (времени его удвоения — ВУПСА), для больных раком молочной железы — значения S-индекса (показателя степени радиационно-индукционного распада ДНК проб крови *in vitro*) до начала лечения пациентов. Разработанный метод апробирован на примере прогноза кинетики выживаемости и продолжительности предстоящей жизни больных, прошедших лечение с применением лучевой терапии в РНЦРХТ для пациентов, сгруппированных по близким значениям ВУПСА и S-индекса. Возможность повышения точности прогноза при уменьшении числа физических лиц в группе обусловлена необходимостью иметь медико-демографическую информацию для каждого пациента и, прежде всего, о скорости роста раковой опухоли.

Ключевые слова: прогноз, продолжительность предстоящей жизни, выживаемость, смертность, рак предстательной железы, рак молочной железы, комбинированная и лучевая терапия, скорость старения, кинетическая теория.

ANALYTICAL METHOD OF THE FORECAST OF KINETICS OF SURVIVAL OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE COMBINED RADIATION THERAPY

¹*A. A. Viktorov, ²G. M. Zharinov, ²N. Yu. Neklasova, ²O. A. Bogomolov, ³P. E. Zhuravlev, ⁴E. E. Morozova*

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

²Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

³National Research Nuclear University of MEPhI, Moscow, Russia

⁴Central children's clinical hospital FMBA of Russia, Moscow, Russia

Analytical method for prediction of the kinetics of survival (KS) and duration of the life expectancy (LE) in patients diagnosed with prostate cancer after combined radiation therapy was developed. It based on medical statistical data of the

Federal state budget institution «Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies» (RRCRST) and the mathematical model of the kinetic aging theory of living systems. The quality of life indicators — KS and LE are determined by the solution of the differential equations describing the rate of aging homogeneous groups of patients and taking into account the four main stages of life from birth: «normal» (standard) life before the disease with probability of death for various reasons, life with additional cancer, determining at this stage the likely predominant cause of death from cancer, life is in the process of treatment and after its completion. Each stage of life has its own corresponding parameters of the mathematical model of aging rate, representing the competition of two opposite processes: the accumulation of damages of structural and functional relationships of the organism and their recovery speed. Their rate of destruction with cancer increases. The parameters of the mathematical model are determined by statistical processing of health indicators collected in banks demographic data CDR NES and medical data RRCRST. The main ideology of the developed model based on statistical correlation with survival in the published works of experts of the RRCRST. For patients with prostate cancer is the prostate-specific antigen (PSA) doubling time (PSADT), for patients with breast cancer is the value of S-index (indicator of the degree of radiation-induced DNA decomposition of blood samples *in vitro*) before treatment of patients. The model is tested on the example of prediction KS and LE in patients of RRCRST treated with radiation therapy that were grouped according to similar values of PSADT and S-index. The ability to improve forecast accuracy by reducing the number of individuals in the group due to the need to have a health and demographic information for each patient and, above all, on the rate of growth of cancer.

Key words: forecast, life expectancy, survival, mortality, prostate cancer, breast cancer, combined radiation therapy, rate of aging, kinetic theory.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-2-5-12>

Введение. В XXI веке назрела настоятельная необходимость смены прежней парадигмы лечения. Стало ясно, что увеличение поглощенной дозы в опухоли уже не сопровождается улучшением показателей длительной выживаемости больных, а рост эффективности лечения не соответствует росту его стоимости. Реальной целью лечения должно быть увеличение продолжительности жизни, которая является несомненным и основным критерием эффективности лечения онкологических больных [1–5].

Цель работы: развитие аналитического метода прогноза кинетики выживаемости (КВ) и продолжительности предстоящей жизни (ППЖ) больных раком после комбинированной лучевой терапии [1, 6, 9] на основе медицинских статистических данных РНЦРХТ [2, 9] и математической модели кинетической теории старения живых систем [7, 8, 10].

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: поиск и анализ медико-статистических данных по возрастной смертности жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, выживаемости больных раком простаты и молочной железы после комплексной лучевой терапии, математическая обработка исходных данных и поиск кинетических уравнений вероятности смерти и их параметров, математическая постановка задачи прогноза и ее решение. Адекватность метода проиллюстрирована на примере пациентов, прошедших лечение в РНЦРХТ по поводу рака предстательной железы и рака молочной железы [1, 2, 9].

Группы больных РПЖ (или РМЖ) из общей когорты в 656 (55) человек подверглась гормональной и лучевой терапии в ФГБУ РНЦРХТ Минздрава РФ (Санкт-Петербург) в период с 1994 по 2012 г. [1, 2, 6, 9]. Преимущественно все больные постоянно

проживали в Ленинграде (Санкт-Петербурге) и области (численность населения в городе примерно в 3 раза больше, чем в области). Средний возраст больных, проходивших лечение в ФГБУ РНЦРХТ, составил $66,5 \pm 7,5$ (56 ± 21) лет. Задача заключалась в определении кинетики старения и времени предстоящей жизни групп из когорты больных, в зависимости от кинетики старения до комплексной терапии, с учетом степени распространенности онкологической опухоли, времени начала заболевания и времени проведения терапии. Или, другими словами, задачей было спрогнозировать кинетику усредненного по группе, характеризуемого вероятностью смерти (старения) биологического возраста пациента $D=f(t)$ после терапии ЗНО по кинетике его смертности до терапии, состоящей из периода стандартного старения и периода старения, с учетом дополнительной болезни от ЗНО, и на основании этой зависимости определить ППЖ пациента после терапии ЗНО, выполненной в определенном возрасте.

Ввиду существующих непреодолимых неопределенностей в физической постановке задачи, в математической постановке введены определенные положения и допущения. Период «стандартной» жизни, определяемый «стандартной» смертностью от общих причин, т.е. исключая смертность только по причине ЗНО, будем считать от рождения до возраста t_0 . Кинетику такой стандартной жизни всех пациентов ФГБУ РНЦРХТ будем считать соответствующей средней для населения Санкт-Петербурга, которую можно отыскать обработкой медико-демографических данных ЦДИ РЭШ [11] по коэффициентам смертности населения Санкт-Петербурга и возрастной численности населения. Период жизни после установления диагноза ЗНО будем считать от принятого начала болезни t_0 .

до момента проведения терапии ЗНО в возрасте t_1 . В этот период кинетика старения определяется скоростью старения, равной сумме скоростей стандартного старения и дополнительного, определяемого раковым заболеванием. Дополнительная кинетика старения от t_0 до t_1 находится по кинетике смертности по причине ЗНО по аналогичным демографическим данным ЦДИ РЭШ для имеющейся статистики по РФ, которая не отличается принципиально по годам и регионам наблюдения. Период жизни больных в возрасте старше t_1 , прошедших лечение, описывается аналитическими функциями кинетики старения, сформулированными либо на основании определенных гипотез выхода организма после терапии на стабильное состояние, либо найденными математической обработкой статистических экспериментальных данных работ [1, 2, 6, 9] по выживаемости пациентов после терапии.

Исходные данные поставленных задач приведены в табл. 1.

$m_{d,r} \geq 0$ — порядки степеней членов уравнений, описывающих разрушение и восстановление структурно-функциональных связей соответственно; $m_{em} > 0$ — показатель степени члена, учитывающего истощение адаптационных резервов БС с увеличением степени старения D .

Таким образом, первый член уравнения описывает разрушение структурно-функциональных связей БС, второй — их восстановление с учетом истощения адаптационных резервов. Численные значения D определяют биологический возраст БС, изменяющийся от 0 (рождение) до 1 (смерть). Календарный возраст БС, соответствующий определенному значению биологического возраста D , определяется временем t , используя функциональную зависимость $D=f(t)$.

Кинетическое уравнение (1) позволяет получить различные интегральные и дифференциальные вероятностные показатели старения БС: $D(\tau)=\int f(dD/dt)dt$ — вероятность смерти в возрасте не более τ (или кумулятивная функция смертности,

Таблица 1

Исходные данные

| Показатель | Рак предстательной железы | Рак молочной железы |
|---|---------------------------|----------------------|
| Период лечения, годы | 1994–2012 | До 2008 |
| Число пациентов, чел. | 912 | 55 |
| Возраст больных, лет | 59–74 | 35–77 |
| Терапия ЗНО | Гормональная+ЛТ | ЛТ+ХЛТ |
| Принятое начало заболевания t_0 , годы | 46,5 и 56,5 | 36 и 56 |
| Принятый возраст терапии ЗНО t_1 , годы | 66,5 | 66 |
| Показатель, коррелирующий с ППЖ | ВУПСА (1–1000 мес) | S-индекс (0,44–1,45) |

Математическая постановка задачи основана на решении типовых уравнений старения, сформулированных на основе базового кинетического уравнения старения (БКУ) [7]. БКУ старения основано на двух утверждениях: любая БС находится в динамическом состоянии, эквивалентном конкурентии двух противоположно направленных процессов — разрушения и восстановления структурно-функциональных связей; скорости процессов разрушения и восстановления этих связей описываются уравнениями химической кинетики. В безразмерных величинах БКУ имеет следующий вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\theta D}\right] - \kappa \cdot D^{m_r} \cdot (1-D)^{m_{em}}, \quad (1)$$

Здесь D — кумулятивная функция распределения смертности (КФС) БС, $(0 \leq D \leq 1)$; $\tau = C \cdot t$ — безразмерное, а t — календарное время; C — константа, имеющая размерность обратную календарному времени; μ — безразмерный параметр, отражающий внешнее воздействие ОС и внутреннее состояние системы; κ — константа члена восстановления связей, учитывающего адаптацию организма; θ — коэффициент, учитывающий наблюдаемое уменьшение скорости смертности с увеличением возраста;

$S(\tau) = (1-D(\tau))$ — вероятность прожить время τ (или кумулятивная функция дожития); $\frac{\partial D}{\partial \tau}$ — плотность вероятности смерти, $\tau_{mb} = \int (dD/[(1-D)^{m_d} \exp(\mu/(1-\theta D) - \kappa D^{m_r} (1-D)^{m_{em}})])^0$ — время жизни БС.

Пусть известны типовые кинетические уравнения (КУ) трех стадий старения пациента РНЦРХТ: 1-й — «стандартного» старения — до заболевания ЗНО; 2-й — с развитием дополнительной смертности по причине ЗНО; 3-й — после терапии ЗНО, которые имеют один и тот же вид, но имеют разные значения параметров:

$$\frac{\partial D_i}{\partial \tau} = (1-D_i)^{m_d} \left[\exp\left[\frac{\mu_i(\tau)}{1-\theta_i D_i}\right] - \kappa_i \right], \quad (2)$$

Первый этап стандартной кинетики смертности $D_1(t)$ необходимо определять в области времени $0 \leq t \leq t_0$, где t_0 предельно может принимать значение, соответствующее вероятности смерти $D_1(t_0) = 1$; 2-й этап старения $D_2(t)$ определяется суммой скоростей стандартной смертности и дополнительной смертности по причине ЗНО: $\frac{\partial D_2}{\partial t} = \frac{\partial D_1}{\partial t} + \frac{\partial D_4}{\partial t}$, где $\frac{\partial D_4}{\partial t}$ — скорость смертности только по причине ЗНО, скорость дополнительной смертности следует добавлять с момента времени t_i , при котором

$D_4(t_i)=D_1(t_0)$ в интервале $D_1(t_0)\leq D_2(t)\leq D_2(t_1)$, где t_1 — время проведения терапии; 3-й этап старения $D_3(t)$ будет определяться по скорости смертности $\partial D_3/\partial t$, определяемой в соответствии с указанными выше условиями. «Сшивка» функций должна осуществляться при условии $D_2(t_1)=D_3(t_1)$. Принимая уровень смерти $D=0,97$, продолжительность жизни после терапии ЗНО (или время дожития) Δt определяется как $\Delta t=(t(D_3=0,97)-t_1)$ лет.

Аналитическое содержание математической постановки задачи приведено в табл. 2. Для больных РПЖ $m_d=2$, а для больных РМЖ $m_d=1$.

ния [2]. Параметры А и В находятся графически из условий $\alpha(\Delta=1000\text{мес})=0$, $\mu=\mu_{ct}=\mu_1=1,62$; $\alpha(\Delta=2,1)=\mu_4(1,75)-\mu_{ct}(1,62)=0,13$. В результате получена эмпирическая формула:

$$\mu_2=\mu_1+\alpha(\Delta)=1,62+(0,142-0,0203\ln\Delta), \quad (3)$$

в области определения $1\leq\Delta\leq1000$ мес. Формула (3) удовлетворяет исходным положениям: $\mu_2=1,75$ при $\Delta=2,1$ и $\mu_2=1,62$ при $\Delta=1000$. Использование этой зависимости позволяет сузить область прогноза показателей старения групп больных с близкими

Таблица 2

Аналитическое содержание математической постановки

| | |
|--|--|
| Базовое кинетическое уравнение старения | $\partial D/\partial\tau=(1-D)^{m_d}\cdot\exp[\mu(\tau)/(1-\theta D)]-\kappa\cdot D^{m_r}\cdot(1-D)^{m_{em}}$ |
| Типовое уравнение старения | $\partial D_i/\partial t=C_i\cdot(1-D_i)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_i/(1-\theta_i D_i)]-\kappa_i\right], \quad i=1\dots4$ |
| 1-й этап стандартного старения | $\partial D_1/\partial t=C_1\cdot(1-D_1)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_1/(1-\theta_1 D_1)]-\kappa_1\right], \quad 0\leq t\leq t_0$ |
| 2-й этап с дополнительной смертностью по причине ЗНО | $\partial D_2/\partial t=\partial D_1/\partial t+\partial D_4/\partial t, \quad 0\leq t\leq t_0$ $\partial D_4/\partial t=C_4\cdot(1-D_4)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_4/(1-\theta_4 D_4)]-\kappa_4\right]$ $D_1(t_0)\leq D_2(t)\leq D_2(t_1)$ |
| 3-й этап после операционного лечения | 1. $\partial D_3/\partial t=\partial D_1/\partial t$ 2. $\partial D_3/\partial t=C_3\cdot(1-D_3)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_3/(1-\theta_3 D_3)]-\kappa_3\right]$ $D_3(t_1)\leq D_3(t)\leq 0,97$ |
| Кинетика смертности по причине ЗНО | $\partial D_4/\partial t=C_4\cdot(1-D_4)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_4/(1-\theta_4 D_4)]-\kappa_4\right], \quad 0\leq D_4(t)\leq 1$ |
| Параметр μ_2 с учетом скорости роста РПЖ | $\mu_2=\mu_1+\alpha(\Delta)=\mu_1+(0,142-0,0203\cdot\ln\Delta), \quad \Delta=\text{ВУПСА, мес}$ |
| Параметр C_3 с учетом S индекса для РМЖ | $C_3=0,076-0,05\cdot S$ |
| Продолжительность жизни $t(D_3=0,97)$ | $t(D_3=0,97)=\int_0^{0,97}\partial D_3/C_3\cdot(1-D_3)^{m_d}\cdot\left[\exp[\mu_3/(1-\theta_3 D_3)]-\kappa_3\right]$ |
| ППЖ, Δt | $\Delta t=(t(D_3=0,97)-t_1)$ |

Решение поставленной задачи для больных РПЖ выполнено при следующих условиях. Группы больных РПЖ из общей когорты в 636 человек подверглась гормональной и лучевой терапии в ФГБУ РНЦРХТ [1, 2]. Исходные данные приведены в табл. 1.

Отмечена статистически значимая зависимость кинетики выживаемости и ППЖ после терапии РПЖ от времени удвоения показателя ПСА (ВУПСА=Δ) и степени распространенности РПЖ до проведения терапии. Предположено, что заболевание РПЖ увеличивает внутреннюю напряженность БС (μ) нелинейно $\mu=\mu_{ct}+\alpha(\Delta)$, где μ_{ct} — параметр кинетики стандартного старения, $\alpha(\Delta)=A\cdot BLn\Delta$. $\alpha(\Delta)$ — функциональная зависимость «добавки» напряженности БС от скорости роста РПЖ при изменении Δ в пределах области медицинского наблюдения

значениями Δ. В распределении значений ВУПСА пациентов (рис. 1) наблюдается полимодальность, например, с локализованным РПЖ распределение имеет максимумы при: $\Delta=2,1$ ($\mu=1,75$); $\Delta=25,2$ ($\mu=1,70$); $\Delta=180$ ($\mu=1,66$); $\Delta=1000$ ($\mu=1,62$ — конец области наблюдений).

Решение поставленной задачи для больных РМЖ выполнено при следующих условиях. Группы больных раком молочной железы (РМЖ) из общей когорты в 55 женщин подверглась лучевой терапии (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) в ФГБУ РНЦРХТ в период с 1994 по 2008 г. [9]. Исходные данные приведены в табл. 1. Эффективность планируемой терапии по критерию безрецидивной предстоящей продолжительности жизни (БППЖ), наблюдалась от 2 до 100 месяцев, оценивали

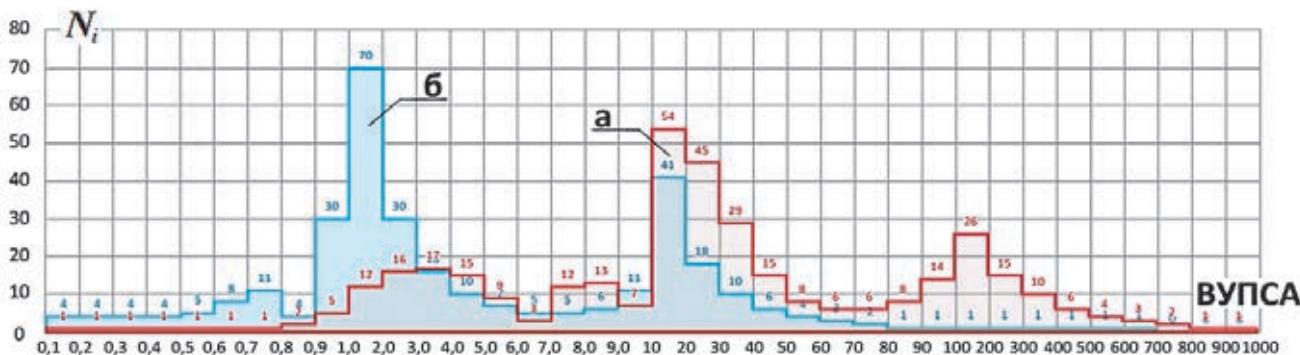


Рис. 1. Функция распределения пациентов (N_i) по значениям ВУПСА(Δ), $N_i=f(\Delta)$, для двух видов локализации РПЖ — локализованного (красный, *a*) и генерализованного (синий, *b*)

с помощью S-индекса крови до начала лечения пациентов. При значении S-индекса более 1,0 наблюдалась в 1,5–2 раза более длительная БППЖ по сравнению с радиорезистентными пациентами со значениями S-индекса менее 1,0. Всех больных делили на группы. Первичные больные получали ЛТ — 1-я группа; 2-я рассмотренная здесь группа, включала ХЛТ, стандартный курс СМФ и ЛТ. Радиочувствительность (РЧ) крови в виде S_{кр}-индекса была определена согласно запатентованной методике, основанной на определении РЧ всех ДНК-содержащих клеток (лейкоциты, циркулирующие клетки опухоли и др.) путем флуориметрического измерения пробы крови после тест-облучения *in vitro* и инкубации в течение 3 ч. В результате статистической обработки экспериментальных данных по выживаемости пациентов после терапии РМЖ в работе [9] получены эмпирические зависимости БППЖ от величины S-индекса: БППЖ = (-41,2 + 135,1 × S) месяцев.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований и прогноза представлены на рис. 2–6 и в табл. 3–6.

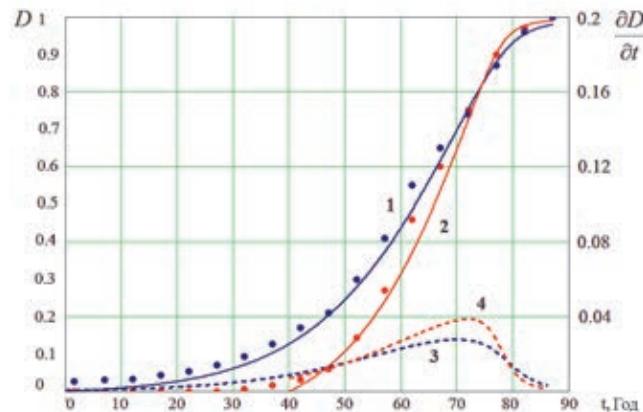


Рис. 2. Зависимость D от возраста мужского населения т.
Точками обозначены статистические демографические
данные ЦДИ РЭШ, соответствующие середине табличных
(пятилетних) возрастных интервалов, сплошными
линиями — результаты аналитического расчета
по кинетическим моделям смертности (табл. 1): для
населения Санкт-Петербурга 1989 г. (кривая 1) и населения
в РФ по причине смерти от РПЖ в 2006 г. (кривая 2).
Пунктирные линии — скорость соответствующих процессов

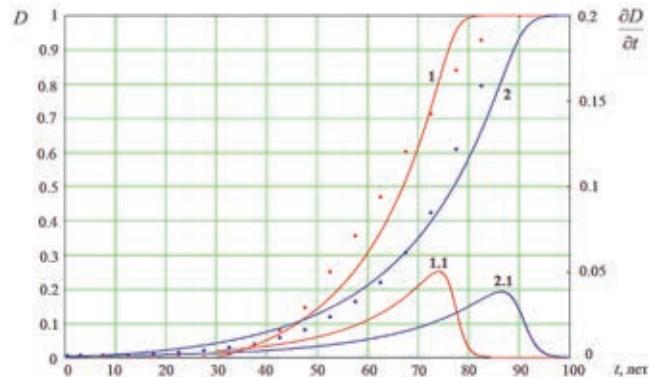


Рис. 3. Зависимость смертности D и скорости смертности $\partial D / \partial t$ от возраста t женского населения Санкт-Петербурга. Точки — значения D по данным ЦДИ РЭШ для 5-летних интервалов, усредненным по 1989, 2000, 2006, 2007 гг., сплошные линии — аналитическая аппроксимация этих данных кинетическими моделями смертности (табл. 1): по различным причинам смерти (кривая 1) и по причине смерти от РМЖ (кривая 2). Линии 1.1 и 2.1 — скорости смертности $\partial D / \partial t$, соответствующие кривым 1 и 2

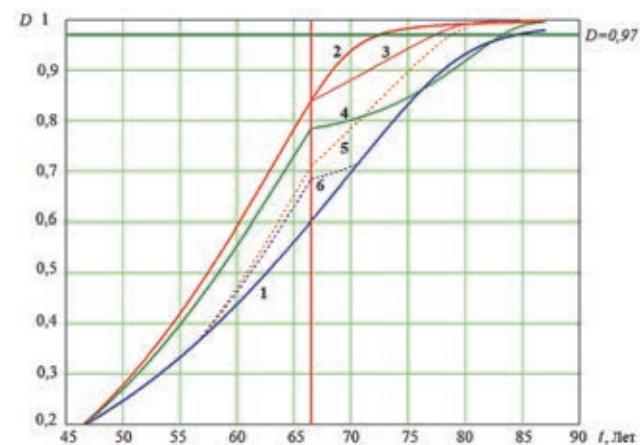


Рис. 4. Прогноз $D=f(t)$ больных с локализованным РПЖ
для 3 этапов жизни — «стандартным» до 46,5 лет
(кривая 1), с дополнительной болезнью РПЖ от 46,5 лет
и далее (кривая 2) и дожитием после 66,5 лет
при «медленном» $\Delta=33$ мес (кривая 4) и «быстрым»
 $\Delta=2,2$ мес (кривая 3) ВУПСА; пунктир — кривые
дожития после заболевания РПЖ в возрасте 56,5 лет
при $\Delta=1,8$ мес (кривая 5) и $\Delta=33$ мес (кривая 6).
Вертикальная линия — средний возраст терапии
РПЖ (66,5 лет).

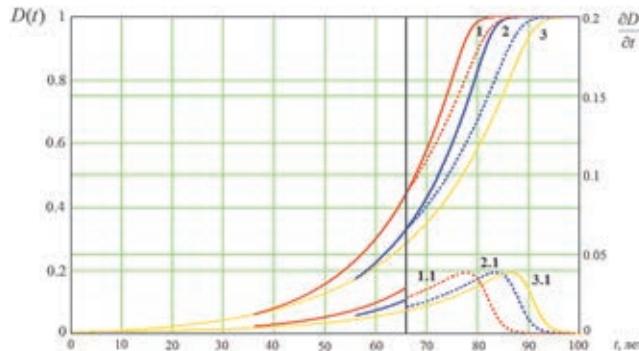


Рис. 5. Зависимость смертности D и скорости смертности dD/dt от возраста t женского населения Санкт-Петербурга 2-й группы больных для различных времен t_0 начала заболевания РМЖ, терапии в возрасте $t_1=66$ лет и последующим безрецидивным дожитием до t_2 : кривые 1 и 2 соответствуют случаям начала заболевания в возрасте $t_0=36$ и 56 лет, соответственно, без последующей терапии; кривые 1.1 и 2.1 — скоростям этих процессов: $dD/dt=dD_1/dt$ при $0 \leq t \leq t_0$; $dD/dt=dD_1/dt+dD_2/dt$ при $t_0 < t \leq t_1$; $dD/dt=dD_1/dt$ при $t_1 < t \leq t_2$; кривые 3 и 3.1 — стандартной жизни. Вид кинетического уравнения скорости смертности и параметры приведены в табл. 5



Рис. 6. Зависимость смертности D от возраста t женского населения Санкт-Петербурга 2-й группы больных при начале заболевания РМЖ $t=56$ лет, различных значениях S-индекса, терапии в возрасте $t=66$ лет и последующим безрецидивным дожитием. Синими точками показаны экспериментальные данные, соответствующие S-индексу 0,93 (табл. 6). Кривая 5 — кинетика смертности: стандартная до 56 лет, дополнительная из-за болезни РМЖ от 56 лет до 66 лет, после терапии в возрасте 66 лет, соответствующая стандартной смертности женского населения Санкт-Петербурга (кривая 6)

Параметры кинетики общей смертности мужского и женского населения Санкт-Петербурга $\partial D_1/\partial t$ и по причине смерти от ЗНО $\partial D_4/\partial t$

| Параметры | | Общая смертность (1) | По причине ЗНО (4) |
|----------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| μ_1, μ_4 | Мужчины | 1,62 | 1,75 |
| | Женщины | 1,72 | 1,72 |
| θ_1, θ_4 | Мужчины | 0,76 | 0,76 |
| | Женщины | 0,62 | 0,62 |
| κ_1, κ_4 | Мужчины | 5,0 | 5,0 |
| | Женщины | 5,5 | 5,2 |
| C_1, C_4 | Мужчины | $1,15 \times 10^{-2}$ | $1,25 \times 10^{-2}$ |
| | Женщины | $7,75 \times 10^{-3}$ | 10^{-2} |

Продолжительность жизни t ($D=0,97$) после терапии РПЖ в возрасте 66,5 лет в зависимости от продолжительности болезни до начала лечения с учетом распространенности и скорости роста опухоли в сравнении с клиническими данными

| $t(D=0,97)$, лет | Локализованный РПЖ (360 чел.) | | Генерализованный РПЖ (276 чел.) | |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| | «медленное» ВУПСА | «быстрое» ВУПСА | «медленное» ВУПСА | «быстрое» ВУПСА |
| $t_0=46,5$ | 16 | 11 | 8,2 | 6 |
| $t_0=56,5$ | 18 | 12,5 | 9,6 | 7 |
| Наблюдаемое время дожития [6] | 14,5–15 | 8,5–10,5 | 10–12 | 7,5 |

Вид кинетического уравнения скорости смертности и его параметры

| Параметры | Кривая № 1 | Кривая № 2 | Кривая № 3 |
|-------------|--|--------------------|-----------------------|
| | $\frac{\partial}{\partial t} D(t) = C \cdot (1 - D(t)) \left[\exp \left[\frac{1,72}{1 - 0,62 \cdot D(t)} \right] - 5,55 \right]$ | | |
| C [1/год] | $8,5 \times 10^{-3}$ | 8×10^{-3} | $7,75 \times 10^{-3}$ |

Выводы.

1. Представлен аналитический метод прогнозирования кинетики старения больных РПЖ и РМЖ и продолжительности предстоящей жизни после

терапии ЗНО на основе кинетической теории старения живых систем и результатов клинических исследований РНЦРХТ. Погрешность группового прогноза РПЖ не превышает 25%.

Таблица 6

Кинетика и параметры модели смертности от РМЖ

| Параметр | Кривая 1 | Кривая 2 (экспериментальные значения) | Кривая 3 | Кривая 4 |
|--------------------|---|---|-----------------------|-----------------------|
| | $\frac{\partial}{\partial t} D(t) = C \cdot (1 - D(t)) \left[\exp \left[\frac{1,72}{1 - 0,62 \cdot D(t)} \right] - 5,55 \right], C(S) = -0,05S + 0,076$ | | | |
| C [1/год] | $4,35 \times 10^{-2}$ | $2,5 \times 10^{-2}$ | $1,75 \times 10^{-2}$ | $1,35 \times 10^{-2}$ |
| S индекс | 0,66 | 0,93 | 1,19 | 1,45 |
| БППЖ [9] | 4 | 7 | 10 | 13 |
| БППЖ, год (расчет) | 3 | 8 | 10 | 11 |

2. Повышение точности прогноза КВ и ППЖ при уменьшении числа физических лиц в группе возможно при наличии информации о скорости роста раковой опухоли для каждого пациента группы.

Авторы выражают искреннюю признательность студентке МИФИ О. О. Присняковой за подготовку проекта статьи к публикации в соответствии с требованиями журнала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жаринов Г.М., Богомолов О.А. Исходное время удвоения простатоспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы // *Онкоурология*. 2014. № 1. С. 44–48. [Zharinov G.M., Bogomolov O.A. Iskhodnoe vremya udvoeniya prostataspecificeskogo antigena: klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie u bol'nyh rakom predstatel'noj zhelez. *Onkourologiya*, 2014, No. 1, pp. 44–48. (In Russ.)].
2. Жаринов Г.М. База данных больных раком предстательной железы // Свидетельство о регистрации базы данных № 2016620331. Правообладатель: Жаринов Геннадий Михайлович (RU). Автор: Жаринов Геннадий Михайлович (RU). Заявка № 201562 1209. Дата поступления 01 октября 2015 г. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14 марта 2016 г. [Zharinov G.M. Baza dannyh bol'nyh rakom predstatel'noj zhelez // Svidetel'stvo o registracii bazy dannyh № 2016620331. Pravoobladatel': Zharinov Gennadij Mihajlovich (RU). Avtor: Zharinov Gennadij Mihajlovich (RU). Zayavka № 2015621209. Data postupleniya 01 oktyabrya 2015 g. Data gosudarstvennoj registracii v Reestre baz dannyh 14 marta 2016 g. (In Russ.)].
3. La Rochelle J.1, Amling C.L. Prostate cancer screening: what we have learned from the PLCO and ERSPC trials // *Curr. Urol. Rep.* 2010. May, Vol. 11 (3). P. 198–201.
4. Hoffman R.M. Randomized trial results did not resolve controversies surrounding prostate cancer screening // *Curr. Opin. Urol.* 2010. May, Vol. 20 (3). P. 189–193.
5. Sandblom G1., Varenhorst E., Rosell J., Löfman O., Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20-year follow-up // *BMJ*. 2011. Mar. 31, Vol. 342. 1539 p.
6. Богомолов О.А., Жаринов Г.М., Школьник М.И. Динамика концентрации простат-специфического антигена — кинетика роста рака предстательной железы? // *Вопросы онкологии*. 2014. Т. 60, № 4. С. 437–448. [Bogomolov O.A., Zharinov G.M., Shkol'nik M.I. Dinamika koncentracii prostat-specificeskogo anti- gena — kinetika rosta raka predstatel'noj zhelez? *Voprosy onkologii*, 2014, Vol. 60, No. 4, pp. 437–448 (In Russ.)].
7. Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, № 1. С. 58–65. [Viktorov A.A., Holodnov V.A. Kineticeskaya teoriya stareniya zhivyh sistem. Uspekhi gerontologii, 2013, Vol. 26, No. 1, pp. 58–65 (In Russ.)].
8. Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 37–43. [Viktorov A.A., Gladkih V.D., Ksenofontov A.I., Morozova E.E. Prognozirovaniye ekologicheskikh riskov zdorov'yu naseleniya na osnove kineticeskoy teorii stareniya zhivyh sistem. Uspekhi gerontologii, 2014, Vol. 27, No. 1, pp. 37–43 (In Russ.)].
9. Иванов С.Д. Прогнозирование эффективности лучевой терапии при комбинированном лечении онкологических больных // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 4. С. 483–489. [Ivanov S.D. Prognozirovaniye effektivnosti luchevoj terapii pri kombinirovannom lechenii onkologicheskikh bol'nyh. *Voprosy onkologii*, 2008, Vol. 54, No 4, pp. 483–489 (In Russ.)].
10. Геронтология in silico: становление новой дисциплины: Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты: сборник научных трудов / под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2007. 535 с. [Gerontologiya in silico: stanovlenie novoj discipliny: Matematicheskie modeli, analiz dannyh i vychislitel'nye eksperimenty: sbornik nauchnyh trudov / pod red. G. I. Marchuka, V. N. Anisimova, A. A. Romanuhi, A. I. Yashina. Moscow: Izdatel'stvo BINOM. Laboratoriya znanij 2007, 535 p. (In Russ.)].
11. Центр демографических исследований Российской экономической школы (ЦДИ РЭШ). Сайт: demogr.nes.ru. [Centr demograficheskikh issledovanij Rossijskoj ekonomicheskoy shkoly (CDI REHSH). demogr.nes.ru (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 10.11.2017 г.

Контакт: Викторов Александр Александрович, a-victorov@mail.ru

Сведения об авторах:

Викторов Александр Александрович — доктор технических наук, кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России»; 123182, Москва, Живописная ул., д. 46; e-mail: a-victorov@mail.ru;

Жаринов Геннадий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник радиологического отдела ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: asatur15@mail.ru;

Некласова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением № 3 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: natalyaneklasova@yandex.ru;

Богомолов Олег Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: urologbogomolov@gmail.com;

Журавлев Павел Алексеевич — магистр Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», 115409, г. Москва, Каширское ш., д. 31; e-mail: p.a.zhuravlev93@gmail.com;

Морозова Евгения Евгеньевна — младший научный сотрудник ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России»; 115309, Москва, ул. Москворечье, д. 20; e-mail: ev.e.morozova@mail.ru.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР
«ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА»
ИНСТИТУТА ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

приглашает принять участие в образовательных программах по специальностям «Рентгенология», «Ультразвуковая диагностика», «Радиология» и смежным клиническим направлениям НМО

План образовательных программах

| Название программы | Вид обучения | Сроки проведения | Продолжительность, часы |
|---|--|--------------------------------------|-------------------------|
| Лучевая диагностика травм и заболеваний опорно-двигательной системы | ТУ | 10.09–19.09.2018 | 72 |
| Ультразвуковая диагностика | Профессиональная переподготовка | 17.09–03.12.2018 | 504 |
| Компьютерная томография в диагностике округлых образований в легких: Lung-RADS | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | 27.09–29.09.2018 | 18 |
| Нейродиагностика (КТ и МРТ в неврологии КТ, МРТ, ПЭТ-КТ в нейроонкологии) | ТУ HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | 15.10–24.10.2018 22.10–26.10.2018 | 72 36 |
| Ультразвуковая диагностика | Серт. | 08.11–28.11.2018 | 144 |
| Абдоминальное ультразвуковое исследование в хирургической практике | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | 19.11–23.11.2018 | 36 |
| Рентгенология (рентгенодиагностика, КТ, МРТ, ПЭТ) | Серт. | 29.11–21.12.2018 | 152 |
| Компьютерная и магнитно-резонансная томография в клинической практике | ТУ | 04.12–13.12.2018 | 72 |
| Лучевая диагностика в онкологии: RADS | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | 10.12.–14.12.2018 | 36 |
| BI RADS: маммография, МРТ и УЗИ | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | 22.10–26.10.2018 | 36 |
| Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике | ТУ | По мере комплектования групп | 72 |
| Ультразвуковое исследование суставов | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | Январь–февраль 2019 | 36 |
| Нейровизуализация в психиатрии и наркологии | HMO Регистрация на сайте sovetnmo.ru и edu.rosmiinzdrev.ru | Февраль–март 2019 | 36 |

Получить подробную информацию и зарегистрироваться для обучения на циклах НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПБГУ можно на сайте медицинского факультета СПБГУ <http://dop.spbu.ru/> или в группе ВКонтакте https://vk.com/ld_and_ym или по тел.: 8 905 288-02-17, e-mail: ld_and_ym@mail.ru.