

УДК 616.006-611.441+615-84

**РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ, РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)**

Аналитический обзор

Гарбузов П. И.

ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ул. Королева 4,
249036 г., Калужская область, Российская Федерация

Адрес для переписки: napech@mrrc.obninsk.ru

Ключевые слова: онкология, радиология, радионуклидная терапия, заболевания щитовидной железы

Введение

История применения радиоiodа в тиреоидологии начинается в ноябре 1935 года с совместного исследования Массачусетского Технологического Института (MIT) и отделения тиреоидологии больницы штата Массачусетс (MGH) в Бостоне. Президент MIT, доктор Карл Комптон в лекции под названием «Что физика может делать для биологии и медицины» поднял вопросы возможной пригодности радиоiodа. С 1937 года для изучения щитовидной железы использовался **I-128**. В 1938 году при бомбардировке теллура дейтронами были получены новые изотопы йода: I-130 ($T_{1/2}=12,6$ часа) и I-131 – (8,14 суток). В дальнейшем было установлено, что I-131 может быть получен в больших количествах в реакторе. **I-131** по физическим свойствам оказался наиболее удобным как для теоретических исследований, так и для диагностики и терапии и получил в медицине широкое распространение. Использование радиоактивных изотопов йода в качестве меченых атомов основано на том, что, отличаясь по физическим свойствам от природного элемента, они полностью соответствуют ему по химическим свойствам, и участвуют в обменных процессах так же, как стабильный йод. Испускаемые **I-131** гамма-кванты и бета-частицы позволяют с помощью радиометрических приборов точно проследить путь радиоактивного йода в организме и определить его содержание в различных органах и системах, а также моче, слюне и других выделениях. В январе 1941 года MGH-MIT группа впервые провела терапевтическое испытание радиоактивного йода (**I-130**) в лечении гипертиреоза. Это сделало лечение гипертиреоза более практичным, а использование **I-130** быстро распространилось и на лечение карцином щитовидной железы. Успехи радиойодтерапии в лечении гипертиреоза и рака щитовидной железы нашли отражение в большом количестве публикаций.

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАДИОЙОДА

В настоящее время известен ряд изотопов йода с массовыми числами от 120 до 139 и периодами полураспада от 2,7 с (**I-139**) до 60 дней (**I-125**). Фактически, в настоящее время, три радиоизотопа йода наиболее востребованы и используются в медицине: **I-123** для *in vivo* и **I-125** для *in vitro* диагностических процедур и **I-131** для терапевтических целей.

Для диагностических целей радиоактивный йод вводится в организм человека в небольших количествах, носящих название индикаторных доз (обычно 0,5-5,0 мкКи). По весу **I-131** вводится в столь небольшом количестве, что это не отражается на обменных процессах стабильного йода. Так, в 1 мкКи **I-131** содержится $8,1 \cdot 10^{-9}$ мг йода. Очевидно, что общее содержание этого элемента в организме после введения радиоактивного йода практически не изменится.

Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы основана на механизме активного транспорта **I-131** из крови посредством Na-I-симпортер в фолликулярный эпителий щитовидной железы, накоплении его в фолликулах в связанном с тиреоглобулином виде и секреции с эффективным периодом полувыведения в несколько дней. Благодаря способности клеток щитовидной железы избирательно поглощать йод, концентрация **I-131** в щитовидной железе оказывается во много раз больше концентрации в крови. Разрушающее действие **I-131** на ткань щитовидной железы вызывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90% энергии распада бета-частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1-2 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью щитовидной железы. Близлежащие ткани остаются практически не поврежденными. Гамма-кванты, испускаемые **I-131**, не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством радиойода в организме. Накопившийся в тканях **I-131** вызывает ионизацию молекул клеток щитовидной железы, продукцию большого количества свободных радикалов или короткоживущих токсических ядов, способных повредить жизненно важные биологические структуры, такие как ДНК и ферменты. Все эти события приводят к задержке деления или гибели клеток щитовидной железы. В зависимости от введенной дозы достигается цель лечения – уменьшение продукции гормонов щитовидной железы и/или разрушение ткани щитовидной железы.

РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

По сравнению с внешним облучением, внутреннее облучение радионуклидами менее радиотоксично в расчете на грей (рад), потому что их излучение происходит

медленно в течение определенного времени. Единица СИ для поглощенной дозы – Грей (Гр); 1 Грей=100 рад. Эквивалент дозы, используемый для оценки биологических последствий радиации в различных тканях – зиверт (Зв); 1 Зв=100 бэр. Количество радиоактивности выражается в мегабеккерелях (МБк); 1 милликюри (мКи) равняется 37 МБк. При применении **I-131** лучевая доза на все тело складывается из гамма-излучения, испускаемого от накопленного радионуклида в щитовидной железе, крови и мочевом пузыре.

Радиойодтерапия не повышает риски канцерогенеза или опасных генетических дефектов. Доза на гонады при радиойодтерапии не превышает 2 сГр, что намного ниже, чем при выполнении рентгенографии поясничного отдела позвоночника, внутривенной урографии или ирригоскопии с барием. Многие люди боятся радиоактивности. В психологическом отношении существует больше опасений выпить стакан воды, содержащей радиойод, чем пройти рентгенологическое исследование. Так, простое рентгеновское исследование и компьютерная томография часто имеют большую эффективную эквивалентную дозу, чем многие обычно используемые радионуклиды.

Риск развития опухоли намного ниже при применении **I-131**, по сравнению с рентгеном. Это подтверждают отдаленные результаты многолетнего опыта лечения **I-131** сотен тысяч больных с гипертиреозом. Риски развития рака щитовидной железы и лейкемии, любого другого рака и генетических или эмбриональных дефектов не существенны после применения радиойода. Лейкемия при лечении **I-131** больного тиреотоксикозом развивается не чаще, чем при использовании тиреостатиков и/или операции. Исключительные случаи лейкемии наблюдаются у пациентов, неоднократно получавших высокие дозы **I-131** для лечения рака щитовидной железы, преимущественно в детском возрасте. Нет доказательств генетических дефектов, связанных с радиойодтерапией у потомства. Однако, в течение последнего десятилетия опасности, связанные с загрязнением окружающей среды, стали основной проблемой для беспокойства.

Радиационные риски, связанные непосредственно с лечением **I-131** больных, включены в потенциальные риски лучевых нагрузок для населения. Мнения относительно радиационных рисков и нормы радиационной безопасности различаются по обеим сторонам Атлантики и даже в пределах Европейского Союза.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Радиойодтерапия – безопасная и эффективная процедура для купирования тиреотоксикоза. При амбулаторном введении радиойода стоимость лечения значительно ниже по сравнению с медикаментозным лечением тиреостатиками или хирургическим

лечением. Так как не существует идеального метода лечения тиреотоксикоза, непосредственно влияющего на причину сверхактивности клеток щитовидной железы, безотносительно ее этиологии, поэтому эмпирический способ, основанный на опыте, принят практикующими врачами, чтобы решить проблемы пациента.

При тяжелой степени некомпенсированного тиреотоксикоза вначале должны использоваться тиреостатики для того, чтобы как можно быстрее его компенсировать (достичь эутиреоза). При диффузном увеличении щитовидной железы и тиреотоксикозе средней степени тяжести радиойодтерапия является оптимальным выбором. В течение 6-8 недель действия радиоiodа на клетки щитовидной железы изменяется её функция. В первые 2-3 недели, в результате разрушения клеток железы, тиреоидные гормоны в большем количестве выбрасываются в кровь, что приводит к обострению тиреотоксикоза. Применение β -блокаторов достаточно эффективно контролирует симптомы гипертиреоза. Обычно устранение гипертиреоза ожидается через 3-6 месяцев после радиойодтерапии. Если этого не происходит, рассматривается назначение повторной дозы **I-131**.

Перед назначением радиоiodа необходимо проводить ряд исследований, обеспечивающих получение максимального результата лечения. Исследование с диагностической активностью радиоiodа позволяет оценить его распределение в железе и исключить возможную блокаду йодом при избыточном его приеме с лекарствами или пищевыми продуктами. Исследование массы железы и накопления радиоiodа рекомендуется для расчета поглощенной дозы в железе. Из-за неоднородного распределения радиоизотопа более высокая доза **I-131** вводится при многоузловом зобе по сравнению с диффузным зобом. Относительно более высокая доза **I-131** также необходима при узловом токсическом зобе, вероятно из-за биологических свойств автономно функционирующей ткани щитовидной железы.

Методики расчета дозы и результаты радиойодтерапии

В течение более чем 30 лет в литературе шли дебаты относительно наилучшего способа вычисления дозы **I-131** для лечения гипертиреоза. Доза, рассчитанная с учетом размера щитовидной железы и показателей поглощения **I-131** щитовидной железой, теоретически остается идеальным подходом. К сожалению, остаются нерешенными проблемы индивидуальной радиочувствительности и объема активно функционирующих клеток щитовидной железы. В литературе имеются указания относительно меньшей частоты гипотиреоза у пациентов в промежутке от 5 до 10 лет, пролеченных **I-131** с расчетом дозы, по сравнению с пациентами, получившими дозу радиоiodа, выбранную опытным путем. Фактически, не получено серьезных доказательств, что расчетный подход дает лучшие результаты, чем, так называемое, стандартное введение **I-131**.

Учитывая наличие мало преодолимых элементов неопределенности при лечении гипертиреоза, обычно проводимого в амбулаторных условиях, тиреоидологи предпочитают пользоваться стандартными дозами от 5 до 15 мКи (185-555 МБк) I-131 в зависимости от размера зоба и степени тяжести тиреотоксикоза. Заслуживают внимания результаты проспективного, рандомизированного мультицентрового исследования радиойодтерапии стандартными активностями против расчетного метода. 230 пациентов с болезнью Грейвса были включены в исследование. Одна группа пациентов получила стандартную дозу 555 МБк (15 мКи) I-131 в то время как другая получала расчетную поглощенную дозу 100 Гр, с учетом объема и параметров накопления, выведения йода щитовидной железой. Результаты показали, что терапевтический результат связан с дозой и обратно пропорционально с размером щитовидной железы. Сделано заключение, чтобы получить 100% результат лечения, расчетная целевая доза должна составить в среднем 200 Гр, при этом ожидается большой процент гипотиреоза. Интересно, что 25 лет назад целью вычисления терапевтической дозы радиойода было, главным образом, желание избежать гипотиреоза, а в настоящее время – быстро и эффективно устранить тиреотоксикоз. Этот, сегодняшний, подход имеет смысл, так как длительное лечение тиреостатиками оставляет пациента в "атмосфере болезни" и может быть источником персональных и профессиональных проблем, в то время как риск раннего развития гипотиреоза легко устраняется заместительной терапией гормонами щитовидной железы.

Показания и противопоказания

Рецидивы тиреотоксикоза и непереносимость антитиреоидных препаратов являются показанием к радикальному лечению: терапии радиойодом или хирургическому лечению. Выбор зависит от предпочтения пациента. Возраст, сам по себе, не рассматривается как проблема для назначения I-131 с тех пор, как при многолетнем его применении не получено доказательств увеличения частоты развития раковых заболеваний и генетических дефектов у потомства пациентов, получавших радиойодтерапию. По очевидным причинам, беременность и кормление грудью представляют абсолютные противопоказания для назначения радиойода.

Возможные осложнения и их коррекция

При радиойодтерапии тиреотоксикоза риск гипотиреоза в настоящее время эндокринологами не рассматривается как осложнение, а в большинстве случаев, при диффузном токсическом зобе, определяется как цель. Гипотиреоз развивается медленно в течение первого года после радиойодтерапии, в основном, завися от выбранной величины поглощенной дозы в ткани щитовидной железы и/или введенной активности радиойода. Если использовались высокие дозы I-131, почти невозможно точно предсказать, когда

наступит гипотиреоз для данного пациента, однако гипотиреоз легко выявить при периодическом (ежемесячном) определении тиреоидных гормонов в крови, даже при отсутствии клинических признаков. Повышение уровня ТТГ в сыворотке крови указывает на недостаточную функцию щитовидной железы – гипотиреоз и требует назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами. В настоящее время заместительная терапия гормонами щитовидной железы рентабельна и гипотиреоз легко исправим. Время развития гипотиреоза статистически связано с дозой, но различается в зависимости от индивидуальной радиочувствительности щитовидной железы.

Обострение течения эндокринной офтальмопатии при радиоiodтерапии отмечают во многих наблюдениях. Краткосрочное назначение глюкокортикоидов эффективно предотвращает такое обострение. Принимая во внимание колебания проявлений офтальмопатии при болезни Грейвса, нет статистически убедительных доказательств, что радиоiod сам по себе ухудшает течение офтальмопатии. Некоторые авторы назначают аблативную дозу **I-131**, чтобы лечить офтальмопатию при болезни Грейвса. Проспективные исследования должны внести ясность в этом вопросе.

Таким образом, при лечении диффузного токсического зоба все доктора, особенно эндокринологи, мечтают об идеальном лечении, ведущем к полному восстановлению эутиреоидного состояния, но такая цель пока не достижима в случае токсического зоба. На сегодняшний день радиоiodтерапия остается более эффективным и безопасным способом решить проблемы пациента при отсутствии эффекта от антитиреоидных препаратов.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За последние два десятилетия отмечено повышение заболеваемости раком щитовидной железы почти на 28%, при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Это связано с распознаванием заболевания на ранних стадиях, при которых наиболее благоприятный прогноз реализуется после хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом. Тщательное тотальное или околототальное хирургическое удаление щитовидной железы, выполняемое квалифицированным хирургом, – необходимый первый шаг в лечении рака щитовидной железы. Применение радиоiodа показано как для аблации остатков ткани щитовидной железы после субтотального или околототального удаления органа по поводу многофокусного, инвазивного рака, так и для лечения регионарных и отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы.

Ретроспективные исследования показали, что послеоперационная аблация остатков щитовидной железы у больных с дифференцированной карциномой щитовидной железы

размером больше 1-1,5см с метастазами в шейные лимфатические узлы или без них значительно снижает смертность, а также достоверно снижает частоту рецидивов или развития отдаленных метастазов рака щитовидной железы по сравнению с больными, получающими только лечение тиреоидными гормонами.

Применение радиоактивного йода обосновано:

- избирательным накоплением йода клетками щитовидной железы и высокодифференцированных опухолей;
- возможностью достижения высокой поглощенной дозы в очаге накопления при минимальном повреждающем действии на окружающие ткани;
- отсутствием осложнений, обратимостью побочных реакций при введении лечебных активностей.

Основными целями радиойодтерапии являются:

1. Разрушение остаточной тиреоидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем.
2. Удаление субстрата, синтезирующего тиреоглобулин, определение которого в дальнейшем наблюдении позволяет корректно использовать его содержание в сыворотке крови в качестве опухолевого маркера.
3. Обнаружение и последующая терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в том числе не выявляемых при рентгенографии.

Радиойодтерапия является методом выбора при лечении отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, успешность которого зависит от накопления радиоiodа в них. Для этого после тиреоидэктомии необходимо создать условия дефицита йода в организме, исключая из употребления на 2-3 недели продукты и лекарственные препараты, содержащие йод, бром, а также условия для эндогенной стимуляции тиреотропного гормона (концентрация в сыворотке $> 30 \text{ нЕ/мл}$), отменяя тиреоидные гормоны за 3 недели при приеме тироксина, или за 2 недели – трийодтиронина.

Перед лечением радиоактивным йодом проводится обследование, включающее:

- диагностическое сканирование с ^{131}I для определения расположения, объема и функциональной активности оставшейся ткани щитовидной железы (при накоплении в остатках ткани щитовидной железы более 20% от введенной диагностической активности через 24 часа необходимо решать вопрос о повторной операции);

- ультразвуковое исследование области шеи (брюшной полости и других органов по показаниям);
- общий и биохимический анализ крови, определение ТТГ, свободного Т4, тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ;
- рентгенография или компьютерная томография легких (костей скелета по показаниям).

В последние годы широко используется для диагностических исследований с йодом-131 рекомбинантный ТТГ (рТТГ). Он позволяет проводить это исследование, не прекращая прием тироксина, без длительной подготовки и пребывания в состоянии гипотиреоза. Использование рТТГ также может быть полезно и при радиойодтерапии у отдельных больных.

Радиойод в виде водного раствора натрия йодида (Na^{131}I) или в капсуле принимается внутрь, после чего пациента помещают на «закрытый режим» в специализированную палату, из которой воздух и канализационные стоки подвергаются дезактивации. Ежедневно проводится радиометрия тела. При снижении мощности дозы до уровня, установленного нормами радиационной безопасности, больной принимает душ и переодевается в чистую одежду, после чего проводится компьютерная сцинтиграфия всего тела, позволяющая определить распределение и выявить очаги патологического накопления. Эффективность радиойодтерапии зависит от величины поглощенной дозы в очагах накопления. Абляция остаточной тиреоидной ткани достигается при поглощенной дозе около 300 Гр. Успешное разрушение метастазов дифференцированного рака щитовидной железы отмечается при дозах 80-140 Гр. Не наблюдается эффекта при поглощенной дозе менее 35 Гр. Повторное введение Na^{131}I с интервалом 3-6 месяцев проводится при выявлении очагов гиперфиксации радиойода до их полного исчезновения.

Полное излечение оценивается по следующим критериям:

- отсутствие очагового накопления радиойода при сцинтиграфии всего тела;
- уровень ТГ в сыворотки крови с интервалом 3-6 месяцев < 2 нг/мл;
- отсутствие ультразвуковых и/или рентгенологических признаков рецидива опухоли и метастазов РЩЖ.

Отдаленные метастазы – основная причина смерти при дифференцированных формах рака щитовидной железы. Почти 10 % пациентов с папиллярным раком и до 25 % – с фолликулярным имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половина отдаленных метастазов диагностируется при первичном обращении. Отдаленные метастазы встречаются чаще у пациентов после 40 лет. 5-летняя выживаемость больных, у которых метастазы способны накапливать йод-131 и достигалась полная ремиссия, составляет

96 %, 10 летняя – 93 %. В то время как при отсутствии ремиссии 5-летняя выживаемость не превышает 37 %, 10-летняя – 14 % .

При изучении характера отдаленного метастазирования 914 больных, наблюдаемых в клинике МРНЦ РАМН, в возрасте от 4 до 73 лет, у 331 (27 %) пациента были отдаленные метастазы рака щитовидной железы в легкие. Метастазы рака щитовидной железы в легкие наиболее часто – 179 (55 %) случаев – сочетались с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Метастатическое поражение только легких без регионарных и отдаленных метастазов других локализаций имели 40 (12 %) пациентов. Сочетание метастатического поражения легких и костей скелета наблюдали у 18 (5%) больных. Различные варианты сочетания метастазов рака щитовидной железы в легкие с метастазами других локализаций встречались у 94 (28%) больных.. Из редких локализаций метастазирования отмечали метастазы в печень, почки, головной мозг, подкожную жировую клетчатку, парафренгиальные, подмышечные, забрюшинные лимфатические узлы. В группе больных с метастазами в легкие и средостение полный эффект лечения достигнут у 54,7% пациентов, стабилизация отмечена у 15,9%, которые на момент анализа находятся в процессе лечения. Суммарные активности за период лечения составили от 140 до 2390 мКи ^{131}I .. Показатели 5-ти и 10-летней выживаемости больных – 97,6 и 88,8 % соответственно.

Метастазы в кости рака щитовидной железы представляют сложную проблему для полного излечения. Проанализированы результаты лечения 103 больных в возрасте от 20 до 73 лет с метастазами в кости рака щитовидной железы при гистологическом подтверждении высокодифференцированного варианта первичной опухоли. Фолликулярный рак был выявлен у 70 (69 %) пациентов при метастатическом поражении только скелета и у 57 (55 %) больных при сочетании метастазов в костях с метастазами в лимфатические узлы шеи, средостение, легкие, печень и другие органы. Срок наблюдения составил от 1 года до 12 лет. Средняя продолжительность жизни больных раком щитовидной железы с изолированным поражением скелета составила 7,9 лет, пациентов с сочетанием метастатического процесса в костях и других органах – 9,4 года. Применение радионуклидной терапии в комплексном лечении этого тяжелого контингента больных улучшает показатели 5-ти 10-летней выживаемости до 59,6 и 44,8 % соответственно.

Достоверно выше эффективность комбинированного лечения рака щитовидной железы при проведении радиойодтерапии в ранние сроки после хирургического этапа. Как следствие уменьшается вероятность развития рецидива заболевания, повторных оперативных вмешательств, сопровождающихся повышенным риском осложнений в виде

травматизации возвратных нервов и парашитовидных желез. Кроме того, радиойодоблация позволяет на ранних этапах выявлять и успешно лечить отдаленные метастазы еще до их рентгенологического выявления. Наиболее эффективно лечение больных с легочными метастазами и одиночными костными метастазами, не выявляемыми при рентгенографии. Радиойодтерапия у пациентов с крупноузловыми метастазами в легкие или множественными метастазами в кости имеет меньшую эффективность.

Таким образом, радиойодтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы, она показана пациентам с отдаленными метастазами и потенциально высоким риском рецидива опухоли. Применение радиойодтерапии возможно только после тотального или околототального удаления щитовидной железы, регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы через 3 - 4 недели, и/или после отмены тироксина за 3 недели или трийодтиронина – за 2 недели до лечения. Активное накопление радиойода обеспечивается правильной подготовкой и позволяет разрушить остаточную тиреоидную ткань, очаги опухоли и метастазы, не удаленные оперативным путем.

Литература

1. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism //Endocr Pract. 2002. V. 8, N 6. P.457-469.
2. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma //Endocr. practice. 2001. Vol.7, N.3. <http://www.aace.com/>
3. C. Beckers, W.D. Alexander, A. Burger, J. Lazarus, E. Krenning, M. Schlumberger & D. Williams. ¹³¹I Therapy for Thyrotoxicosis towards 2000 //Eur. J. Nucl. Med. 1996. V. 23, No. 4.
4. Mountford P.J., Temperton D.H. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 1990 //Eur. J. Nucl. Med. 1992. N 9: 77-79.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. v.1. 2001 <http://www.nccn.com/>
6. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Dralle H., Elisei R., Smit J. WA, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium //European Journal of Endocrinology. 2006. V. 154. P.787–803.
7. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И., Фадеев В.В. Рак щитовидной железы //Проблемы эндокринологии. 2005, Т.51, № 4. С. 43 - 53.
8. Гарбузов П.И.. Алгоритмы диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы //Клиническая тиреоидология. 2003. Т. 1, N 3. С.63-67.