

ЛЕКЦІЇ

М.І. Пилипенко

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

Які крайки і як мають бути додані до об'єму клінічної мішені при визначенні об'єму планованої мішені

What margins should be added to the clinical target volume when determining planned target volume

При проведенні променевої терапії мають бути визначені об'єми і дози з різною метою: припису, реєстрації та звітності. За призначення лікування несе відповідальність радіаційний онколог, що доглядає пацієнта. Але для звітності важливо, щоб ясно і чітко були визначені й позначені об'єми і дози на базі загальноновизначених концепцій та термінології, використовуваної для забезпечення спільної мови. Тільки за цих умов можливий плідний обмін інформацією між різними центрами.

За допомогою доступних новітніх методів обчислення наразі можна отримати повний дозовий розподіл не тільки в обраній площині, але також і для об'ємів інтересу. З цих дозових розподілів можна одержати інші величини, такі як середні значення дози, а також різні типи зважених середніх значень дози. Клінічні значущості цих величин все ще є предметом дискусії.

Крім того, в деяких нормальних тканинах отримувані дози є високими, часто на рівні приписаних для мішені, і близькі до меж толерантності тканин, а то й перевищують їх.

Отже, опис терапевтичного опромінення відповідним чином є складною проблемою, що Міжнародна комісія з радіаційних одиниць та вимірювань (МКРО) визнала багато років тому. Справді, 1978 року МКРО опублікувала першу доповідь з цього питання: «Дозові специфікації для опису зовнішньої променевої терапії фотонами і електронами» (Доповідь 29 МКРО) [1]. З тих пір стало ясно, що необхідне подальше удосконалення концепцій, і, понад усе нові правила, здатні запропонувати більш широку прийнятність їх у рутинній практиці, зважа-

ючи на те, що швидке зростання використання комп'ютерів у променевої терапії змінює клінічну практику, дозволяючи краще відображувати 3-D дозові розподіли.

Розвиток конформної терапії та очікуваної терапевтичної ефективності, а також підвищений ризик пропуску частини ракових клітин, вимагають більш точного визначення **окрайок** навколо об'ємів мішені. Поняття **об'єм великої пухлини (ОВП)** та **об'єм клінічної мішені (ОКМ)** є чисто онкологічними, незалежними від будь-яких технічних удосконалень.

У 1993 році МКРО опублікувала доповідь 50 «Припис, запис та звітність фотонної променевої терапії». У цьому документі вперше розвивається поняття **об'єм планованої мішені (ОПМ)** [2, 3].

Для переходу від об'єму клінічної мішені до ОПМ мають бути додані до ОКМ безпечні крайки з урахуванням різних непевностей: рухів ОКМ (наприклад, при диханні), змін форми і розмірів органів (наприклад, шлунка, прямої кишки, сечового міхура), неточностей у позиціонуванні пацієнта, його рухів тощо.

Обмежування (виокремлення межею, об'єму контурювання) ОПМ завжди є компромісом, оскільки просте лінійне додавання безпечних крайок за всіх різних непевностей призвело б до дуже великих розмірів ОПМ, і толерантність нормальних тканин пацієнта тим була б перевищена. Отже, обмежування ОПМ вимагає авторитетного рішення та досвіду радіаційного онколога і передбачає його відповідальність.

Концепція ОПМ і різних типів крайок детально розглянута в новій доповіді 62 МКРО (1999) [4].

В цій царині для сприяння науковому обміну існує явна необхідність у загальній термінології та в міркуваннях щодо визначень, запропонованих раніше [5, 6].

Терміни та поняття щодо різних об'ємів і окрайок

Визначення різних об'ємів і окрайок були наведені в доповіді 50 (1993), що схематично ілюструється на рис. 1.

Детальніша інформація представлена на рис. 2.

Об'єм великої пухлини (ОВП) відображує видиму пухлину.

Об'єм клінічної мішені (ОКМ) відображує ОВП (за наявності) і додатково тканини з підозрюваною пухлинною інфільтрацією (субклінічна пухлина) та метастази або безпосередньо навколо ОВП, або регіональні, зокрема, в лімфатичних вузлах.

Ситуація при визначенні ОВП і ОКМ для конкретного випадку ілюстрована на рис. 3.

У центрі ОВП щільність пухлинних клітин, зазвичай, висока, але до периферії поступово знижується. Вочевидь, необхідно взяти до уваги прилегли до ОВП зони тканин, де можуть бути ракові клітини, які, однак, не можна візуалізувати. Аналогічна ситуація з регіонарними лімфовузлами і навіть лімфатичними судинами — з тих самих міркувань вони теж мають бути враховані в приписі для лікування.

Визначення ОВП (за наявності) і ОКМ є частиною процедури припису і не має зв'язку безпосередньо з методом лікування. Вочевидь, ця частина процедури пов'язана зі значними непевностями. Припис має бути поданим в чисто анатомічних термінах, але для планування лікування він також мусить бути описаний у системі координат з відповідною фіксованою точкою (ФТ1, див. рис. 2).

Після завершення припису (ОВП і/чи ОКМ) обирається підходящий метод лікування. Це вносить необхідність розглянути різні типи змін, непевностей і навіть помилок, пов'язаних з геометричними факторами. Зміни та непевності можуть бути структуровані в основному за двома рубриками, а саме:

- фізіологічні (і, отже, не легко кориговані) зміни форми, розміру і положення ОВП і/або ОКМ, зв'язані з внутрішньою фікс-точкою

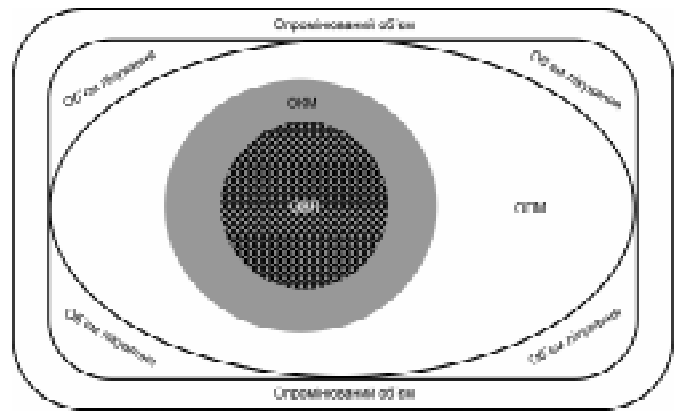


Рис. 1. Схематична ілюстрація взаємовідношень між різними об'ємами

Fig. 1. Scheme of interrelation between different volumes

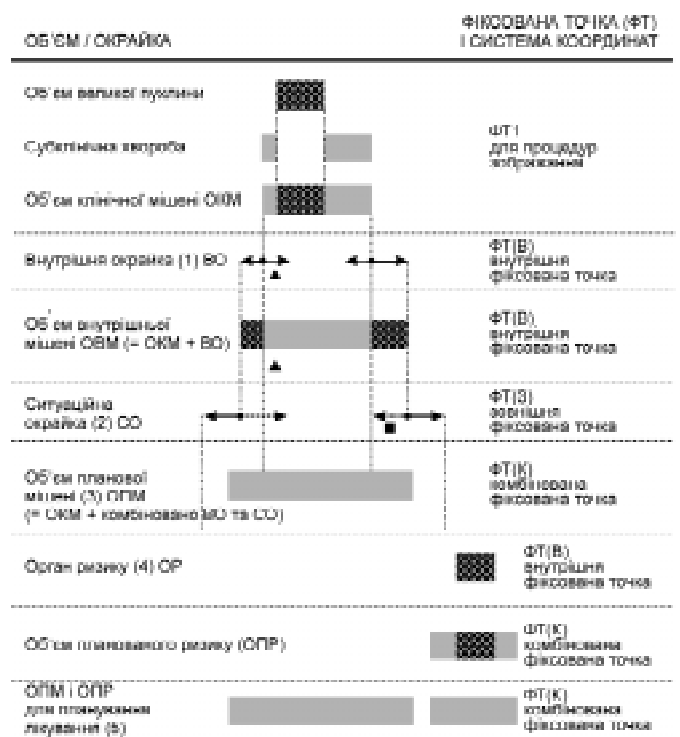


Рис. 2. Схематичне зображення різних об'ємів і окрайок

Примітки: 1. Внутрішня окрайка може бути асиметричною. 2. Ситуаційна окрайка, як і внутрішня, теж може бути асиметричною.

3. Для обмежування ОПМ, ВО і СО не додаються лінійно, але комбінуються. ОПМ є меншим, ніж якщо було б лінійно додано ВО і СО.

4. Для органів ризику (ОР) окрайки додаються так само, як для ОПМ.

5. ОПМ і ОПР можуть перекриватися або ні.

Fig. 2. Scheme of various volumes and margins

1. The inner margin can be asymmetrical. 2. The situation margin like the inner one can also be asymmetrical. 3. To make the outline, planned target volume, inner outline and situational outline are not added linearly but are combined. Planned target volume is lower when inner outline and situational outline are added linearly.

4. For risk organs (RO), the margins are added in the same manner as for planned target volume.

5. Planned target volume and planned risk volume can be either superimposed or not.

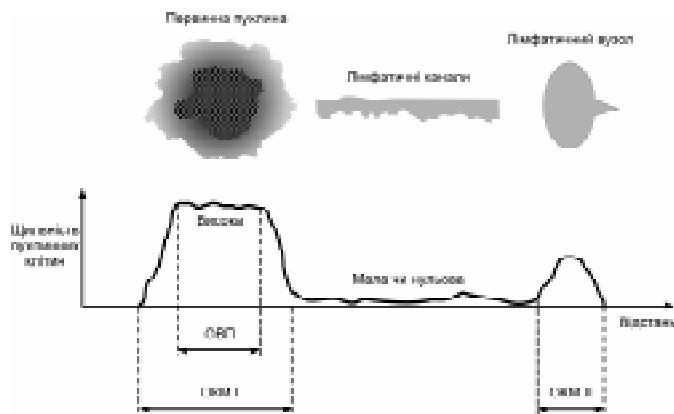


Рис. 3. Схематичне зображення ОВП (очевидна пухлина = темна ділянка), ОКМ — для забезпечення лікування підозрюваних субклінічних поширень у прилеглих до ОВП тканинах (= ОКМ I) та в регіонарних лімфатичних судинах і лімфатичних вузлах (= ОКМ II).

Щільність пухлинних клітин має найвищий рівень в ОВП, але можуть бути неоднорідності (за рахунок, наприклад, некрозу). Близько до ОВП (припускається, що природні анатомічні межі, такі як парієтальна плевра при медіастинальній лімфомі, відсутні) слід очікувати зони із субклінічними поширеннями, ймовірно, із загальним зниженням щільності пухлинних клітин центропетально. Для регіонарних лімфатичних судин і лімфатичних вузлів, показаних на рисунку, ОВП не визначається, але на основі клінічного досвіду передбачається, що існують субклінічні поширення принаймні в лімфатичний вузол (але сумнівно, щоб у з'єднувальні лімфатичні судини), які потребують лікування

Fig. 3. Scheme of large tumor volume (the tumor = dark area), clinical target volume provides treatment of suspected subclinical involvement in the tissues adjacent to the large tumor volume (= clinical target volume I) and regional lymph nodes and vessels (=clinical target volume II).

Tumor cell density is the highest in the large tumor volume, but can be uneven (e.g. due to necrosis). Near the large tumor volume (natural anatomical margins, e.g. parietal pleura in mediastinal lymphoma, can be absent) it is necessary to expect the zones of subclinical involvement, possibly with general reduction of the density of the tumor cells centropetally. For regional lymph nodes and lymph vessels shown in the figure, large tumor volume is not determined but clinical experience allows to suppose subclinical involvement at least of a lymph node, which requires treatment (but it is doubtful that connecting lymph vessels are involved)

(ФТВ, див. рис. 2) і її відповідною системою координат;

- зумовлені розміщенням тіла пацієнта і струменем(ями), зв'язані з зовнішньою фікс-точкою (ФТЗ) (див. рис. 2).

Отже, варіації ОВП і ОКМ по відношенню до внутрішньої фікс-точки (ФТВ) можуть бути проаналізовані окремо: вони не залежать від геометрії струменя (але можуть залежати від положення пацієнта). Зміни форми, розміру і положення ОВП і ОКМ можуть бути описані для вміщення в геометричній конфігурації — **об'ємі внутрішньої мішені (ОВМ)**, який визначається **внутрішньою окрайкою (ВО)**. Для особливих ситуацій можна вважати оптимальним введення певних обмежень при визначенні ОВМ.

Варіації і непевності в положенні (укладці) усього пацієнта і відповідні варіації геометрії струменя (краї і розміри, напрямки і позиціонування) приводять до необхідності визначення **ситуаційної окрайки (СО)**.

Внутрішня окрайка визначається таким чином, щоб врахувати зміни в розмірі, формі і розташуванні ОКМ у зв'язку зі змінами анатомічних орієнтирів (наприклад, заповнення шлунка або сечового міхура, рухи у зв'язку з диханням тощо). **Ситуаційна окрайка** додається для врахування усіх факторів непевності позиціонування пацієнта відносно радіаційного струменя.

Аргументами за визначення цих двох типів окрайок є те, що вони компенсують різні типи непевностей. Першого типу непевності (ВО) зумовлені головним чином фізіологічними змінами, які важко або неможливо контролювати. На відміну від цього, ситуаційна окрайка (СО) додається через непевності, пов'язані, переважно, з технічними факторами, які можуть бути вирішені більш точною укладкою та іммобілізацією пацієнта, механічною стабільністю апарата тощо.

Прості лінійні додавання окрайок для всіх типів непевностей, як правило, призводять до надмірно великого ОПМ, що може перевищити толерантність пацієнта.

Ризик пропустити частину популяції ракових клітин має бути збалансованим зі зниженням ризику серйозних ускладнень з боку нормальних тканин. Баланс між контролем захворювання і ризиком ускладнень часто диктує прийняття зниження ймовірності вилікування заради уникнення серйозних, пов'язаних з лікуванням, ускладнень.

Вибір загальної окрайки та делімітація межі ОПМ є компромісом, що вимагає досвіду і зваженого рішення радіаційного онколога і, врешті-решт, його відповідальності.

Зауважте, що різні варіації можуть виникати на етапі створення зображення, між зображенням і початком лікування і протягом курсу лікування як внутріфракційно, так і між фракціями.

Типові приклади різних варіацій як інтрафракційних, так і міжфракційних наведені в табл. 1.

Фактори, що мають бути взяті до уваги при визначенні ОПМ
The factors which should be considered when determining planned target volume

Показник		Варіації			
		інтрафракційні		міжфракційні	
		Випадкові	Систематичні	Випадкові	Систематичні
Варіації об'єму мішені відносно фіксованої точки	Розмір	Фізіологічні процеси (дихання, перистальтика тощо)	Фізіологічні процеси (гемодинаміка)	Фізіологічні процеси (наповнення міхура, газу)	Зміни розміру пухлини
	Позиція	Фізіологічні процеси (дихання, перистальтика тощо)	Зміни позиції	Наповнення порожнин	Втрата маси тіла
Варіації в позиції фіксованої точки відносно струменя		Рухи пацієнта		Щоденна укладка	Технічні похибки

Варіації можуть бути випадковими або ж систематичними, можуть мати нормальний розподіл або бути анізотропними. По відношенню один до одного вони можуть бути незалежними чи залежними, і крім того — коваріантними або контраваріантними.

У своїй суті внутрішні і ситуаційні окрайки різні за генезом. Для їх визначення використовують також різні методики (флюороскопію чи швидку КТ, симуляторні знімки, контрольні знімки і онлайн портальні електронні зображення). Ситуаційна окрайка в ідеалі має бути визначена багаторазово протягом процедури планування лікування, коли перевіряються різні розміри та напрямки струменя або, в ідеалі, з використанням дійсно 3-D комп'ютерного планування лікування. У деяких ситуаціях при плануванні процедури може бути необхідним повторно визначити не тільки ОКМ, але й ОВМ. Приклад, наведений на рис. 4, показує стандартні дихальні цикли, а також випадковий глибокий подих, який може значно змістити окрайку ОКМ.

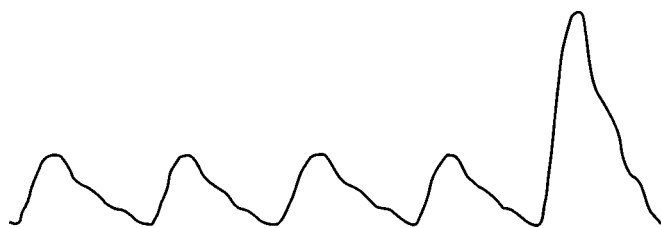


Рис. 4. Стандартні дихальні цикли і випадковий глибокий подих

Fig. 4. Standard respiratory cycles and accidental deep respiration

У подібній ситуації визначення ОВМ з компенсацією всіх дихальних рухів може призвести до неприйнятної токсичності, і як альтернативу можна визначити ОВМ, беручи до уваги тільки рухи нормального дихання, а потім приписані дози треба відповідно збільшити.

Різні варіації повинні бути підсумковані або в повному обсязі при описі ОПМ або в кроці процедури планування, якщо ОВМ уже описаний до ОПМ. У будь-якому разі зазвичай буде необхідно зробити певні припущення, як різні варіації поведуться, і як вони пов'язані одна з одною. Як правило, нереально скласти всі варіанти і непевності лінійно, позаяк це призведе до непотрібної і, у багатьох випадках, неприйнятної токсичності.

Мають бути розглянуті всі типи варіацій і невизначеностей для кожного конкретного пацієнта та відповідні до технічних і закладових особливостей, зокрема такі, як фіксація пацієнта, спосіб отримання основних анатомічних даних, точність процедури планування лікування, тип оформлення струменя, механічна стабільність обладнання, використання заходів забезпечення якості, і останнє, але не найменше за значенням, — людський фактор.

Кожний відділок має оцінити ці фактори для власної повсякденності.

Поєднання внутрішньої окрайки та ситуаційної окрайки приводить до визначення **об'єму планованої мішені** (= «Об'єм мішені»). Він являє собою статичну, геометричну конфігурацію, яку використовують для планування лікування та базового звіту щодо

доз(и). Зазвичай, ОПМ не може описуватися в чисто анатомо-топографічних термінах.

Відповідний підхід має бути використовуваним для **органа(ів) ризику** (див. рис. 2), що приводить до концепції **об'єму органа(ів) планованого ризику (ОПР)**.

Органи ризику

Компромiс, щоб бути прийнятним, при обмежуванні ОПМ має зважувати наявність органів ризику. Органи ризику це нормальні тканини, радіочутливість і розташування яких у безпосередній близькості до ОПМ можуть істотно вплинути на планування лікування і/або рівні доз.

Об'єм планованого ризику

Для органів ризику, як і для ОКМ, повинні бути прийняті до уваги рухи та зміни форми та/або розміру, а також непевності укладки (ситуаційні крайки). Для компенсації цих змін і непевностей мають бути додані певних розмірів крайки, що приводить до концепції **об'єму планованого ризику (ОПР)**. Отже, для органів ризику ОПР аналогічний ОПМ для ОКМ.

Для звітування опис ОПР (як і ОПМ) мусить включати розмір крайок (або поєднаних крайок) у всіх напрямках.

ОПМ і ОПР можуть перекривати один одного, і це часто робиться як компромiс.

Індекс відповідності

Індекс відповідності (ІВ) — це частка ОПМ в опромінюваному об'ємі. Визначення ІВ має вказувати, що опромінюваний об'єм повністю охоплює ОПМ. **Опромінюваний об'єм** — це об'єм тканини, який отримує, щонайменше, обрану дозу, специфіковану радіаційним онкологом як необхідну для досягнення мети лікування — ліквідації пухлини або паліативу.

Індекс відповідності може бути використаний як частина процедури оптимізації. Але слід визнати, що при оптимізації за допомогою ІВ (якомога ближче до одиниці) інші параметри оптимізації можуть стати гірше, наприклад, розмір опромінюваного об'єму чи дозова однорідність у ОПМ.

Специфікація доз у звітності

По-перше, слід представляти дозу в реперному пункті (центральна доза).

Далі слід вказати оцінки максимальної і мінімальної дози в ОПМ і в органах ризику (ОПР). Мусить бути надана також будь-яка додаткова відповідна інформація, якщо така є, наприклад, гістограми доза-об'єм.

Специфікація доз у серії хворих

При звітуванні щодо лікування серії пацієнтів виникають проблеми.

По-перше, припис лікування або протокол мають бути представлені в деталях, зокрема об'єми, дози і фракціонування. Дані про фактичне лікування слід повідомляти одразу за рекомендаціями, має бути зазначено також відхилення від припису. Зокрема, вказується частка хворих, у яких відхилення від приписаної дози становлять «менш ніж на 5 %, 5–10 % и понад 10 %» встановленої дози для реперного пункту.

При викладі лікування в наукових журналах рекомендується, щоб ОКМ і ОПМ та відповідні дози були проілюстровані схемами ізодозних розподілів, а сумарна доза була вказана в Гр.

Три рівні звітності

Три рівні складності для планування лікування та звітності опромінення, представлені в доповіді 50, залишаються. Останні удосконалення методик опромінення і розвиток зображення мішені та планування лікування можуть спричинити зміни інтервалів між цими трьома рівнями.

Пропонується різні об'єми кодувати кольорами

На рис. 5. наведено схематичне представлення взаємозв'язків між різними об'ємами (ОВП, ОКМ, ОПМ та ОПР) в деяких клінічних ситуаціях.

Сценарій А

Окрайка додана навколо об'єма великої пухлини (ОВП), щоб охопити можливі «субклінічні» ураження. ОВП разом з його крайкою визначає об'єм клінічної мішені (ОКМ).

За дистанційної променевої терапії для гарантії, що всі частини ОКМ отримують приписану дозу, повинні бути розглянуті додаткові крайки безпеки для геометричних варіацій і непевностей.

Внутрішня крайка (ВО) додається для урахування всіх варіацій положення і/або фор-

ми та розміру ОКМ. Разом це визначає об'єм внутрішньої мішені (ОВМ).

Ситуаційна крайка додається, щоб урахувати всі зміни/непевності в світловому позиціонуванні пацієнта.

ОКМ+ВО+СО разом становлять об'єм планованої мішені (ОПМ), на якому ґрунтується вибір розміру й упорядкування струменя випромінювання.

Сценарій В

Просте (лінійне) складання усіх факторів геометричної непевності, як показано у сценарії А, часто призводить до надмірно великого ОПМ, що створює ситуацію несумісності з толерантністю навколишніх нормальних тканин.

У таких випадках замість того, щоб лінійно додавати внутрішню та ситуаційну крайки, використовують компромісне комбінування, наприклад, формалізм $\sqrt{\Sigma M^2}$. Ця кількісна оцінка має значення тільки якщо всі непевності, а також їх М відомі, тобто в деяких складних протоколах.

Сценарій С

У більшості клінічних ситуацій приймають «глобальну» крайку. У деяких випадках наявність органів ризику значно зменшує ширину прийнятної безпечної крайки (наприклад, наявність спинного мозку, зорового нерва

тощо). В інших ситуаціях може бути прийнята більша ширина безпечної крайки.

Позаяк схил субклінічної інвазії пов'язаний з ОПМ (див. рис. 3), і, крім того, можливо, знижується з відстанню від нього, скорочення крайки для субклінічної інвазії все ж може бути сумісним із шансом вилікування, хоча і з меншим ступенем ймовірності.

Важливо підкреслити, що товщина різних безпечних крайок може змінюватися залежно від кута, під яким дивляться на ОПМ (наприклад, кісткові структури або фіброзна тканина можуть запобігти, принаймні тимчасово, поширенню злоякісних клітин).

(Зауважимо, що якщо адекватної дози не може бути надано на весь ОВП, мета терапії зміщується з радикальної на паліативну).

Приклад радикального лікування хворого на рак легені

Різні варіації вважають незалежними одна від одної і часу. Нормальне дихання приймають таким, що відбувається без випадкових глибоких вдихів.

Комбіноване стандартне відхилення може бути розраховане для трьох вимірів шляхом використання відповідних даних для рухів пухлини і ситуаційної крайки і множенням

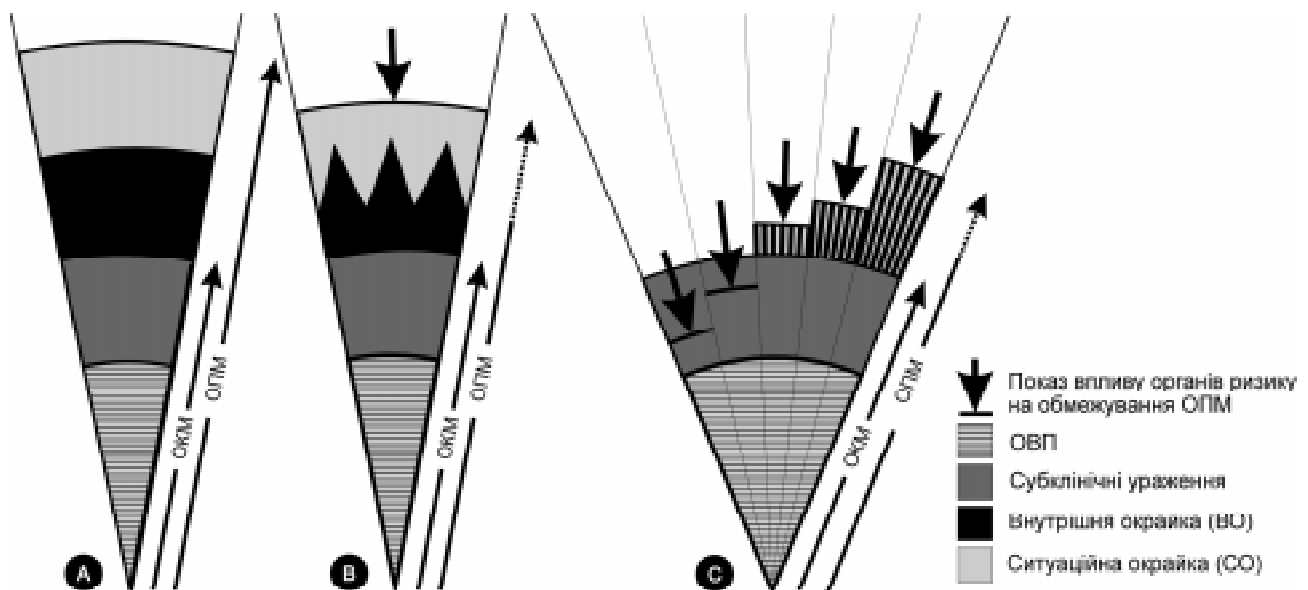


Рис. 5. Схематичне представлення взаємозв'язків між різними об'ємами (ОВП, ОКМ, ОПМ та ОПР) в деяких клінічних ситуаціях

Fig. 5. Scheme of interrelations between different volumes (large tumor volume, clinical target volume, planned target volume, and planned risk volume) in some clinical situations

комбінованого стандартного відхилення на відповідну статистику для певної номінальної ймовірності. Загальна номінальна ймовірність буде 86 %, якщо номінальну вірогідність для кожного з трьох вимірів прийняти 95 % ($0,95^3 = 0,86$). Значення розподілу, пов'язаного з 95 %-ю номінальною ймовірністю, дорівнює 1,96, що дає значення розміру крайки (М) в кожному вимірі: $M = 1,96 \times M_{\text{комб}}$.

Приклад розрахунків комбінованої крайки

Внутрішня крайка: середні значення рухів ОВП (вимірювання за спокійного дихання із застосуванням флюороскопії) дорівнюють 2,4 мм, 3,9 мм і 2,4 мм для трьох різних напрямків — медіолатерального, краніокаудального і дорзовентрального, відповідно.

Ситуаційна крайка. Укладки хворих на симуляторі: стандартне відхилення зміщення поля опромінення 4,0 мм в медіолатеральному, 4,6 мм в краніокаудальному і 3,6 мм в дорзовентральному напрямках. Стандартне відхилення в поперечній площині (при порівнянні 90 укладок зі скісними кутами поля) — 3,8 мм. Максимальне відхилення — 16,4 мм.

Комбінований ефект. Сукупний ефект від внутрішньої та ситуаційної крайок відповідно до критеріїв, наведених вище, для рівня довіри 95 % для кожного з трьох вимірів (3-D ймовірність 86 %): 4,2 мм в медіолатеральному, 5,3 мм в краніокаудальному і 3,8 мм в дорзовентральному напрямках.

Систематичні ситуаційні відхилення можуть бути скорочені щоденними порталними зображеннями і міжфракційним корегуванням. Способом зменшити систематичні та випадкові відхилення при укладках може бути використання повною мірою он-лайн порталних зображень.

Ще одним можливим джерелом неточності є перехід між зображеннями (зазвичай КТ) і симулятором. У деяких випадках це може бути домінуючим чинником.

Вочевидь, ситуація відрізняється від одного хворого до іншого і з відділу у відділ. У даний час можна рекомендувати для бронхогенного раку додавати крайку до ОКМ від 7,5 до 10,3 мм для різних напрямків для переходу в ОПМ.

З метою забезпечення також невизначених змін у повсякденній клінічній практиці рекомендується використати запас 11,0 мм у поперечній площині і 15,0 мм у двох краніокаудальних напрямках.

Література

1. ICRU (1978). *International Commission on Radiation Units and Measurements, Dose «Specification for reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons», ICRU Report 29 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington)*.
2. ICRU (1993). *International Commission on Radiation Units and Measurements, «Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy», ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington)*.
3. Пилипенко М.І., Розенфельд Л.Г., Рогожин В.О. // УРЖ. – 2000. – Т. XVI, вип. 3. – С. 397 – 401.
4. ICRU (1999). *International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 62, Supplement to ICRU Report 50, «Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy» (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington)*.
5. Landberg T., Wambersie A., Akanuma A., Brahme A., Chavaudra J., Dobbs J., Gerard J-P, Hanks G., G. Horiot G., Johansson K-A, Naudy S., Moller T., Purdy J., Suntharalingam N., Svensson (1996) H. «Margins in Radiotherapy. Specification of electron beam treatment». Abstract, 15th Annual ESTRO Meeting, Vienna, Austria, September 23-26, 1996.
6. Ekberg L., Holmberg O., Wittgren L., Bjelkengren G., and Landberg T. (1997). «How should margins be added to the Clinical Target Volume to define the Planning Target Volume, as exemplified for lung cancer?» *Proceedings, Varian User Meeting, Villamoura, Portugal, April 28-30, 1997*.

Надходження до редакції 08.09.2010.

Прийнято 08.09.2010.

Адреса для листування:

Пилипенко Микола Іванович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна