

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПЕДИАТРИИ

А.С. Крылов¹, Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.Д. Рыжков¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

² Ассоциация медицинских физиков России; 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Крылов Александр Сергеевич, krilovas@rambler.ru

Реферат

На основе литературных данных и собственного опыта проанализированы методологические основы ядерной медицины в педиатрии. Кратко рассмотрены основные направления радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии у детей. Отмечено важное значение точного определения оптимальной величины активности вводимого ребенку конкретного радиофармпрепарата с учетом массы его тела и протокола исследования. Показана тенденция возрастания лучевой нагрузки на пациентов вследствие повсеместного внедрения в клиническую практику гибридных установок для радионуклидных исследований, при использовании которых доза внутреннего облучения от радиофармпрепаратов дополняется дозой внешнего облучения от рентгеновской КТ. Подчеркнута необходимость учета риска возникновения радиационно-индуцированного канцерогенеза при ядерно-медицинских процедурах, вероятность которого у детей существенно выше по сравнению с взрослыми. Обсуждаются технологические и психологические особенности проведения указанных процедур у детей. Обоснована необходимость доработки отечественных нормативных документов, регламентирующих использование средств и методов ядерной медицины в педиатрии.

Ключевые слова: ядерная медицина, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, дети, радиофармпрепараты, лучевая нагрузка, радиационный риск, методология

Для цитирования: Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д. Методологические основы ядерной медицины в педиатрии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):18-36. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-18-36

Введение

Как известно, ядерная медицина состоит из радионуклидной диагностики (РНД) *in vivo* и радионуклидной терапии (РНТ). РНД-исследования позволяют с высокой чувствительностью получать физиологическую информацию о патологических процессах в организме, благодаря чему они связаны с возможностью выявления заболеваний на ранней стадии. РНТ позволяет добиться существенного лечебного эффекта при запущенных стадиях опухолевых процессов. РНД и РНТ обычно выполняются у взрослых и детей, но показания в детской ядерной медицине часто сильно отличаются от показаний для взрослых.

Из-за более высокой радиочувствительности биологических тканей у детей по сравнению с взрослыми доза медицинского облучения в ядерной медицине пред-

ставляет собой особую проблему для этого контингента, как для любой другой процедуры, связанной с ионизирующим излучением, в частности и для рентгенодиагностики. В соответствии с международными рекомендациями [1, 2] и отечественными нормативными документами [3, 4], не существует стандартного рекомендуемого предела дозы медицинского облучения для пациентов, в том числе и в педиатрии. Цель ядерной медицины состоит в том, чтобы обеспечить наилучший стандарт медицинской помощи с доступными ресурсами в конкретных условиях при наименьшей лучевой нагрузке на организм пациента [2]. В соответствии с этой основной концепцией медицинского облучения доза облучения детей всегда должна быть оптимизирована для любых необходимых процедур медицинской визуализации и радиационной терапии. Это особенно важ-

но для молодых пациентов не только из-за повышенной радиочувствительности, но и потому, что радиобиологические эффекты обычно появляются спустя длительное время после облучения, и поэтому вероятность неблагоприятных воздействий на здоровье пропорциональна ожидаемой продолжительности жизни индивидуального пациента. Кроме того, физиологическое биораспределение радиофармпрепаратов (РФП) в организме у детей отличается от взрослых, причем по-разному в различных возрастных группах, особенно в пубертатном периоде. Следовательно, необходимо приложить все возможные усилия для ограничения доз облучения педиатрических пациентов без ущерба для диагностической достоверности и терапевтической эффективности радиационных воздействий на организм ребенка.

Цель настоящей работы — на основе указанной концепции медицинского облучения провести анализ методологических основ ядерной медицины в педиатрии, в том числе таких ее аспектов, как оптимизация активности РФП, вводимых детям при РНД и РНТ, повышение точности определения лучевой нагрузки на детский организм и рисков возникновения вторичных радиационно-индуцированных повреждений, прежде всего злокачественных опухолей, рассмотреть технологическую специфику проведения ядерно-медицинских процедур у детей по сравнению с взрослыми и сформулировать конкретные предложения по совершенствованию соответствующих нормативных документов, регламентирующих использование средств и методов ядерной медицины в педиатрии.

Основные направления педиатрической ядерной медицины

Сначала кратко рассмотрим процедуры РНД *in vivo* в педиатрии. По литературным данным, у детей доброкачественные патологии, как правило, чаще исследуются, чем злокачественные заболевания. В частности, примерно 90 % РНД-исследований у детей посвящены неонкологическим заболеваниям, и почти половина исследований методами ядерной медицины у детей приходится

на исследования органов мочевыделительной системы, причем эта тенденция сохраняется длительное время [5, 6].

Процедуры статической и динамической радионуклидной визуализации почек являются наиболее распространенными в детской ядерной медицине. Гидронефроз является относительно распространенным заболеванием, в состоянии от обратимой дилатации до обструктивной нефропатии, и сцинтиграфическая оценка является стандартной процедурой при планировании лечения этого заболевания у детей. Использование диуретиков облегчает дифференциацию функциональной и обструктивной дилатации. Кроме того, использование каптоприла или другого ингибитора ангиотензин-превращающего фермента полезно для выявления повышенного уровня ангиотензина, что является поворотным моментом для необратимого повреждения почечной паренхимы и потери почечной функции. Сцинтиграфия почек с использованием ^{99m}Tc -DMSA (отечественный аналог ^{99m}Tc -пентатех) была и остается стандартной процедурой на протяжении десятилетий, применяемой для динамической сцинтиграфии при различных заболеваниях мочевыводящих путей (гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь и т.п.). Интерпретация планарных сцинтиграфических и однофотонных эмиссионных компьютерных томограмм (ОФЭКТ) хорошо отработана, что позволяет обеспечить низкую вариабельность и достаточную согласованность результатов, получаемых в различных клиниках.

Сцинтиграфия костей является второй наиболее распространенной процедурой в радионуклидных исследованиях у детей. Это чувствительный метод обнаружения изменений метаболизма в костях, но его результаты обязательно должны быть сопоставлены с историей болезни пациента и результатами других тестов из-за низкой специфичности данного метода [7]. Гибридные исследования, в том числе однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) и позитронно-эмиссионная

томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяют улучшить специфичность и тем самым повысить точность диагностики. Дополнительное облучение от КТ является важным фактором, тем более что КТ в отличие от взрослых детям проводят от макушки до стоп, но её вред можно минимизировать, используя индивидуально разработанные протоколы для снижения дозовой нагрузки (низкодозные протоколы) [8].

Сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG (метайодбензилгуанидин) для диагностики нейробластом имеет высокую специфичность (до 90 %), и поэтому является одним из наиболее распространенных методов детской онкологической визуализации. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ все чаще используется у пациентов с онкологическими заболеваниями, так как почти все солидные злокачественные опухоли у детей и подростков, за исключением опухолей головного мозга, имеют высокую тропность к ^{18}F -ФДГ. Другие ПЭТ-индикаторы, включая ^{11}C -метионин, ^{18}F -3,4-дигидрокси-6-фтор-L-фенилаланин, ^{18}F -NaF, ^{68}Ga -DOTATOC и DOTANOC, все чаще используются в педиатрической ядерной медицине, но не так часто, как у взрослых.

Желудочно-кишечные кровотечения можно оценить с помощью сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом или с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ эритроцитами. Гепатобилиарная сцинтиграфия является наиболее точным методом визуализации острого холецистита и может также использоваться в комплексной диагностике атрезии желчевыводящих путей у детей. Перфузионно-вентиляционное сканирование легких является безальтернативным и самым безопасным визуальным тестом для детей с подозрением на легочную тромбоэмболию, причем с меньшей лучевой нагрузкой, чем при КТ-ангиографии легких. Оклюзия коронарной артерии у пациентов с болезнью Кавасаки может быть оценена с помощью перфузионной визуализации миокарда.

Выявление эпилептогенных очагов у детей с рефрактерной эпилепсией представляет значительную диагностическую проблему. МРТ часто не позволяет выявить

ядро эпилептической активности, а электроэнцефалография часто ограничивается лишь выявлением пораженного полушария. Мультимодальная визуализация методами ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ является более приемлемым инструментом для решения этой сложной задачи.

По сравнению с РНД существенно меньше круг заболеваний у детей, при которых показано проведение РНТ [9, 10]. Нейробластома — самая распространенная экстракраниальная солидная злокачественная опухоль детского возраста, характеризующаяся высокой тропностью к терапевтическому РФП ^{131}I -MIBG примерно у 90 % пациентов (MIBG-позитивные опухоли). Существует приблизительно 30-летний опыт лечения с этим РФП [11].

Нейроэндокринные опухоли являются редкими новообразованиями в педиатрической популяции, на которые приходится менее 1 % всех злокачественных новообразований у детей. Данные новообразования характеризуются наличием механизмов поглощения нейромедиаторов и/или пептидных рецепторов соматостатина (SSTR) на клеточной мембране. Эти особенности составляют основу клинического применения РНТ пептидных рецепторов с использованием меченных радиоактивным изотопом ^{177}Lu аналогов соматостатина [12, 13].

Рак щитовидной железы — это редкое злокачественное заболевание у детей с приблизительной частотой 0,54 на 100 тыс. в год, но это самая частая опухоль эндокринных желез у детей и подростков. Лечение включает радиойодтерапию, но существуют некоторые четкие различия по сравнению с лечением рака щитовидной железы у взрослых [14].

Оптимизация активности радиофармпрепарата

Как известно, в основе всех аспектов проблемы обеспечения РБ пациентов при проведении радионуклидных диагностических и терапевтических процедур лежит требование правильного определения величины активности РФП, вводимого в организм пациента. В соответствии с основной

концепцией медицинского облучения [2, 3], именно величина активности введенного в организм РФП является тем решающим фактором, который обуславливает диагностическую информативность изображений в РНД, а также запланированный лечебный эффект в РНТ при минимально возможном уровне облучения пациента, в том числе без критических лучевых повреждений нормальных тканей и органов. По этой причине, а также в связи с развитием за последнее время концепции персонализированной медицины, определение активности вводимого пациенту РФП должно быть индивидуализированным как в РНД, так и в РНТ. Как было указано выше, это особенно важно именно для детей вследствие того, что их организм обладает существенно более высокой радиочувствительностью, чем у взрослых, приводя к резкому возрастанию значений риска возникновения радиационно-индуцированных злокачественных опухолей в течение жизни, существенно более высокому по сравнению со взрослыми пациентами.

Сначала рассмотрим подходы к решению этой проблемы в РНД *in vivo*. Пока оптимизировать величину активности вводимого РФП в строгом смысле этого понятия не удастся вследствие принципиальной невозможности точного определения индивидуальной функции накопления и удержания того или иного диагностического РФП в организме конкретного пациента. Для решения этой сложной проблемы была предложена концепция так называемых референсных диагностических уровней, выражаемых в терминах вводимой активности [2, 15]. Указанные уровни определяются как 75-процентили статистического распределения вводимых активностей для одного и того же РНД-исследования, выполняемого по одному и тому же протоколу с одним и тем же РФП на одной и той же установке для разных пациентов. Ясно, что конкретные значения таких уровней сильно зависят от конкретных условий, чувствительности аппаратуры и протоколов проводимых исследований, и поэтому могут носить только рекомендательный характер. В публикации МАГАТЭ [16] табулированы референсные

диагностические уровни вводимой активности для 62 РНД-исследований пациентов по типовым протоколам. Однако эти рекомендации относятся только к взрослым пациентам и не позволяют их экстраполировать на аналогичные уровни для детей.

До сравнительно недавнего времени в различных странах и даже в различных медицинских организациях одной и той же страны существовал существенный разрыв в назначении активностей РФП при назначении РНД-исследований детям [5, 6]. В частности, до утверждения методических указаний МУ 2.6.1.3151-13 [17] у нас в стране в соответствии с методическими указаниями МУ 2.6.1.1798-03 [18] предлагалось рассчитывать активность по возрасту ребенка, а не по массе его тела, что следует характеризовать как грубую методологическую ошибку. Примерно такая же ситуация имела место и в других странах.

Летом 2012 гг. 13 международных организаций, непосредственно занимающихся практикой и наукой в области ядерной медицины, в том числе ВОЗ, МАГАТЭ и Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM), решили принять участие в проекте по исправлению данного положения. Была поставлена следующая цель: на основе гармонизации уже существующих национальных руководств по ядерно-медицинским процедурам разработать научно обоснованные рекомендации по оптимизации и стандартизации процедуры выбора активности РФП, вводимых детям. Это позволило бы повсеместно добиться повышения качества РНД и РНТ, а также обеспечить максимально возможный уровень радиационной безопасности детей на местах во всем мире. Это мероприятие было названо Глобальной инициативой по ядерной медицине (NMGI) [5, 6].

Участники проекта NMGI отметили, что оптимизация вводимой активности детям при РНД и РНТ представляет собой сложный процесс анализа соотношения риска и пользы. При этом он еще более усложняется клиническими требованиями к выполняемому обследованию, вариабельностью функций удержания РФП у детей разного возраста, ослаблением излучения в теле

пациента, индивидуализацией позиционирования пациента, статистикой регистрации импульсов при статической и динамической визуализации, использованием или отсутствием седативной премедикации, пространственным разрешением и чувствительностью системы визуализации, алгоритмами реконструкции и фильтрации изображений, а также необходимостью учета риска, связанного с дозой облучения.

В связи с невозможностью получения точных оценок влияния всех этих факторов для разных РФП и, следовательно, с невозможностью формализованного решения этого вопроса, был сделан вывод, что указанная стандартизация возможна только на основе обобщения коллективного профессионального опыта, накопленного в результате использования в клинической практике соответствующих руководств ведущих стран мира в области ядерной медицины. Обзор литературы и обсуждения в рамках NMGI подтвердили, что в настоящее время для подавляющего числа исследований во всем мире используются 3 основных руководства по расчетам вводимой активности детям: 1) Консенсус по руководящим принципам ядерной медицины в Северной Америке 2010 года [19], 2) Карта дозировки Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [20], 3) Руководящие принципы Японского общества ядерной медицины (JSNM) [21].

Рекомендации США [19] содержат таблицу рекомендуемых для введения детям активностей 11 различных диагностических РФП по 13 протоколам различных РНД-исследований. Для каждого из протоколов указаны удельные активности вводимого РФП в единицах МБк на 1 кг массы тела ребенка вне зависимости от его возраста, а также минимальные и максимальные значения вводимой активности в единицах МБк. Все приведенные в руководстве [19] значения этих активностей больше базируются на большом практическом опыте, накопленном в 194 клиниках США, в том числе и в 13 специализированных педиатрических, чем на результатах дозиметрических исследований, которые также проводились в ряде клиник [6].

Напротив, в европейском [20] и японском [21] руководствах значения вводимых детям активностей РФП рассчитываются исходя из концепции получаемой ребенком эффективной дозы внутреннего облучения. В зависимости от ее величины все диагностические РФП подразделены на 3 кластера А, В, С. Первый из них относится к 4 РНД-исследованиям органов мочевыделительной системы, третий — только к исследованиям щитовидной железы с ^{123}I , а все остальные исследования относятся ко второму кластеру В. Каждое из этих руководств содержит по две таблицы, в одной из которых приведены значения безразмерного поправочного коэффициента, связанного с массой тела ребенка в зависимости от типа кластера (табл. 1), а в другой указаны значения базовой и минимально допустимой активности в единицах МБк для того или иного РНД-исследования (табл. 2). Рекомендованная для введения активность получается путем умножения базовой активности для данного протокола исследований с выбранным РФП на поправочный коэффициент для данной массы тела. Если рекомендованная величина оказывается ниже минимально допустимой, то пациенту вводится именно минимально допустимая активность. В первой таблице (табл. 1)

Таблица 1

Коэффициент базовой активности [20] Multiples of the baseline activity

Weight kg	Class A	Class B	Class C	Weight kg	Class A	Class B	Class C
3	1	1	1	32	3.77	7.29	14.00
4	1.12	1.14	1.33	34	3.88	7.72	15.00
6	1.47	1.71	2.00	36	4.00	8.00	16.00
8	1.71	2.14	3.00	38	4.18	8.43	17.00
10	1.94	2.71	3.67	40	4.29	8.86	18.00
12	2.18	3.14	4.67	42	4.41	9.14	19.00
14	2.35	3.57	5.67	44	4.53	9.57	20.00
16	2.53	4.00	6.33	46	4.65	10.00	21.00
18	2.71	4.43	7.33	48	4.77	10.29	22.00
20	2.88	4.86	8.33	50	4.88	10.71	23.00
22	3.06	5.29	9.33	52-54	5.00	11.29	24.67
24	3.18	5.71	10.00	56-58	5.24	12.00	26.67
26	3.35	6.14	11.00	60-62	5.47	12.71	28.67
28	3.47	6.43	12.00	64-66	5.65	13.43	31.00
30	3.65	6.86	13.00	68	5.77	14.00	32.33

руководства [20] приведены поправочные коэффициенты для 30 значений массы тела ребенка в каждом из 3 кластеров исследований (всего 90 коэффициентов), а во второй таблице (табл. 2) представлены значения базовой и минимально допустимой активности для 39 протоколов исследований с 26 диагностическими РФП. Вторая таблица

Таблица 2

Рекомендованные коэффициенты для 39 диагностических процедур [20]

Recommended amounts for 39 procedures

Radiopharmaceutical	Class	Baseline Activity (for calculation purposes only) MBq	Minimum Recommended Activity ¹ MBq
¹²³ I (Thyroid)	C	0.6	3
¹²³ I Amphetamine (Brain)	B	13.0	18
¹²³ I HIPURAN (Abnormal renal function)	B	5.3	10
¹²³ I HIPURAN (Normal renal function)	A	12.8	10
¹²³ I mIBG	B	28.0	80
¹³¹ I mIBG	B	5.6	35
¹⁸ F FDG (2D)	B	25.9	70
¹⁸ F FDG (3D), Recommended in children	B	14.0	70
¹⁸ F Fluorine (2D)	B	25.9	70
¹⁸ F Fluorine (3D), Recommended in children	B	14.0	70
⁶⁷ Ga Citrate	B	5.6	10
^{99m} Tc ALBUMIN (Cardiac)	B	56.0	80
^{99m} Tc COLLOID (Gastric Reflux)	B	2.8	10
^{99m} Tc COLLOID (Liver/Spleen)	B	5.6	15
^{99m} Tc COLLOID (Marrow)	B	21.0	20
^{99m} Tc DMSA	A	17.0	15
^{99m} Tc DTPA (Abnormal renal function)	B	14.0	20
^{99m} Tc DTPA (Normal renal function)	A	34.0	20
^{99m} Tc ECD (Brain perfusion)	B	32.0	110
^{99m} Tc HMPAO (Brain)	B	51.8	100
^{99m} Tc HMPAO (WBC)	B	35.0	40
^{99m} Tc IDA (Biliary)	B	10.5	20
^{99m} Tc MAA / Microspheres	B	5.6	10
^{99m} Tc MAG3	A	11.9	15
^{99m} Tc MDP	B	35.0	40
^{99m} Tc Perchnetate (Cystography)	B	1.4	20
^{99m} Tc Perchnetate (Ectopic Gastric Mucosa)	B	10.5	20
^{99m} Tc Perchnetate (Cardiac First Pass)	B	35.0	80
^{99m} Tc Perchnetate (Thyroid)	B	5.6	10
^{99m} Tc RBC (Blood Pool)	B	56.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin (Cancer seeking agent)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac rest scan 1-day protocol)	B	28.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin ² (Cardiac stress scan 1-day protocol)	B	84.0	80
^{99m} Tc Spleen (Denatured RBC)	B	2.8	20
^{99m} Tc TECHNEGAS (Lung ventilation) ³	B	70.0	100

¹ The minimum recommended activities are calculated for commonly used gamma cameras or positron emission tomographs. Lower activities could be administered when using systems with higher counting efficiency.
² The minimum and maximum values correspond to the recommended administered activities in the EANM/ESC procedural guidelines [3] (Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al). EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear Cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):855-97.
³ This is the activity load needed to prepare the Technegas device. The amount of inhaled activity will be lower.

японского руководства [21] полностью идентична аналогичной таблице европейского руководства (табл. 1), но в первой таблице указаны только 30 протоколов с 24 диагностическими РФП (табл. 3).

В рамках проекта NMGI пока еще не удалось добиться полного согласования рекомендаций, о чем свидетельствует рис. 1,

Таблица 3

Класс и активность радиофармпрепаратов [21]

Class and baseline activity/minimum activity of radiopharmaceuticals

Nuclides	Radiopharmaceutical	Class	Doses	
			Baseline activity (MBq)	Minimum activity (MBq)
I-123	NaI	C	0.6	3
	IMP	B	13.0	18
	MIBG (tumors)	B	28.0	40
	MIBG (myocardium)	B	7.9	16
	Iomazenil	B	11.9	24
	BMIPP	B	7.9	16
F-18	FDG	B	14.0	14
Ga-67	Citrate	B	5.6	10
Tc-99m	Albumin (cardiac pool)	B	56.0	80
	Tin colloid (liver and spleen)	B	5.6	15
	Tin colloid (bone marrow)	B	21.0	20
	Phytate (liver and spleen)	B	5.6	15
	MDP/HMDP	B	35.0	40
	DMSA	A	25.6	15
	DTPA	A	34.0	20
	MAG3	A	34.0	20
	ECD	B	32.0	110
	HMPAO	B	51.8	100
	PMT	B	10.5	20
	MAA	B	13.2	10
	Perchnetate (thyroid)	B	5.6	10
	Perchnetate (gastric mucosa)	B	10.5	20
	RBC	B	56.0	80
	MIBI/tetrofosmin (tumors)	B	63.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial rest/stress scan 2-day protocol max ^a)	B	63.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial scan 1-day protocol first ^b)	B	28.0	80
	MIBI/tetrofosmin (myocardial scan 1-day protocol second ^b)	B	84.0	160
Tl-201	GSA	B	13.2	26
	Thallium chloride (tumors)	B	5.3	11
In-111	Indium chloride	B	5.3	11

^a An excessive dose may be calculated of a heavy patient compared to the conventionally administered dose; therefore, a smaller dose should be considered since this dose is the maximum
^b Both the rest first and the stress first protocols are applicable. The second dose is two to three times the first dose

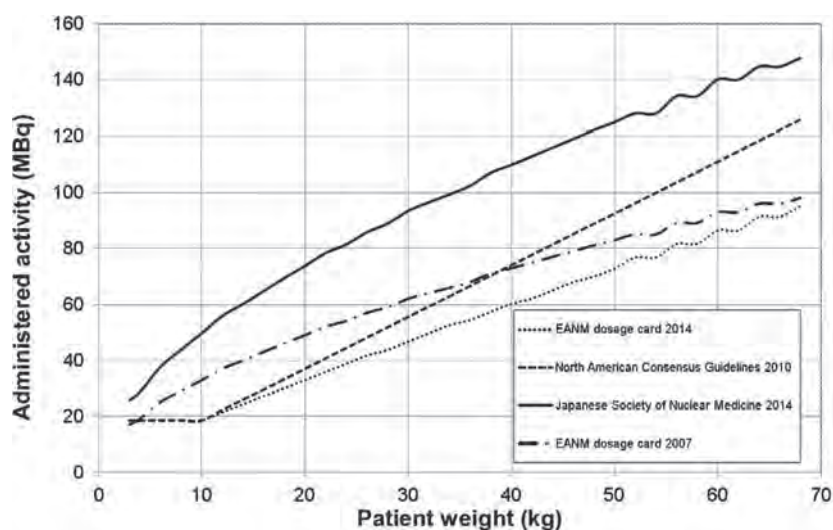


Рис. 1. Сравнение рекомендаций по активности радиофармпрепарата ^{99m}Tc -DMSA, вводимого детям, из карты дозировки EANM 2014 г. [20], рекомендаций JSNM 2014 г. [21], карты дозировки EANM 2007 г. и рекомендаций Североамериканского консенсуса 2010 г. [19]. Отмечается наибольшая согласованность между европейскими и американскими рекомендациями [6]

Fig. 1. Comparison of the recommendations for the activity of the ^{99m}Tc -DMSA radiopharmaceutical given to children from the 2014 EANM dosage chart [20], the 2014 JSNM recommendations [21], the 2007 EANM dosage chart and the 2010 North American Consensus recommendations [19]. There is the greatest agreement between the European and American recommendations [6]

хотя частичная гармонизация между европейскими и американскими подходами уже была проведена [22]. Для удобства практического использования действующих в настоящее время рекомендаций алгоритмы расчетов активности были оформлены в виде доступных через сеть Интернет автоматических калькуляторов, позволяя быстро рассчитать вводимую активность для 34 значений массы тела ребенка в 50 различных РНД-исследованиях в соответствии с рекомендациями EANM [23] и для любой массы тела ребенка по 24 протоколам в соответствии с рекомендациями США [24].

Что касается отечественных рекомендаций [17], изложенных в методических указаниях МУ 2.6.1.3151-13, то они, как указывалось выше, были правильно переориентированы на определение вводимой активности по массе тела, а не по возрасту ребенка. Тем не менее, эти рекомендации характеризуются следующими методологическими ошибками: 1) отсутствуют указания по объективизации выбора активности того или иного РФП для взрослых пациентов, на основе которой должна рассчитываться и активность для ребенка; 2) для приведенной в [17] графической зависимо-

сти поправочного коэффициента от массы тела ребенка не проведена дифференцировка по типу используемого РФП и/или протоколу РНД-исследования, что не позволяет определить оптимальную активность для конкретного ребенка в исследовании конкретным РФП по конкретному протоколу.

В сентябре 2021 г. была официально утверждена новая версия тех же методических указаний под шифром МУ 2.6.1.3700-21 [25], пока еще не доступная через Интернет. Для устранения указанных выше недостатков методических указаний [17] в [25] приведены значения референсных диагностических уровней активности для взрослых пациентов (14 протоколов) и коэффициенты понижения вводимой активности для детей с 12 значениями массы тела. Тем не менее, по точности выбора активности и количеству рассмотренных типов РНД-исследований (протоколов) новые методические указания по-прежнему уступают как рекомендациям [20, 21], так и автоматическим калькуляторам активности [23, 24].

В существенно менее продвинутом состоянии находится проблема научного обоснования вводимых активностей терапевтических РФП при РНТ запущенных

злокачественных новообразований у детей. В отличие от РНД, здесь нельзя ставить вопрос о стандартизации значений активности РФП в рамках тех или иных протоколов РНТ вследствие существенно более высоких значений радиационного риска для педиатрических пациентов при РНТ по сравнению с РНД. Поэтому в целом ряде работ по РНТ детей приводятся только ориентирующие рекомендации по выбору активности в виде ее достаточно широких диапазонов, оставляя определение ее конкретного значения для конкретного пациента лечащим врачом-радиологом на основе своего накопленного клинического опыта.

Единственно правильным решением проблемы научно обоснованного выбора активности терапевтических РФП является индивидуализация такого выбора на основе получения дополнительной информации, позволяющей в значительной степени объективизировать процесс дозиметрического планирования РНТ. Исторически первой технологией такого планирования стало введение пациенту диагностической активности терапевтического РФП, определение функции удержания этого РФП в организме данного пациента с последующим расчетом терапевтической активности того же РФП исходя из заданной дозы терапевтического внутреннего облучения, достаточной для лучевой резорбции патологических очагов. Однако эта технология пригодна только для ограниченного числа терапевтических РФП, поскольку они, как правило, являются мощными бета- и/или альфа-излучателями, и обладают слабым выходом гамма-излучения, не пригодным для визуализации распределения РФП в организме методами сцинтиграфии и/или ОФЭКТ. Исключением являются радионуклиды ^{131}I , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{153}Sm с достаточной для визуализации на гамма-камере эмиссией гамма-квантов, и это их свойство очень широко используется на практике.

С появлением в ядерной медицине терапии (тера... — терапия, ...ностика — диагностика) удалось снять практически все указанные ограничения. Тераностика основана на использовании одного и того же биоэквивалентного нерадиоактивного ли-

ганда, но меченного разными радионуклидами, один из которых оптимален для диагностической визуализации методами РНД, а другой предназначен для создания высоких локальных доз внутреннего облучения патологических очагов при РНТ. Подобные РФП называются радионуклидными терапевтическими парами. В настоящее время количество таких терапевтических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом, в том числе и в онкологической педиатрии. В качестве примеров можно привести терапевтические пары $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -SARTATE, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG. В ряде случаев для адъювантной терапии к ним добавляют ^{111}In - или ^{90}Y -DOTATATE [25]. Для тераностики детей с медуллобластомой головного мозга используют терапевтические пары $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -8N9 или $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -3F8, а для позитивных соматостатин-рецепторных опухолей головного мозга — $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Разработаны терапевтические пары для радиоиммунотерапии опухолей головного мозга на основе моноклональных антител (бевацизумаб) [26]. Если говорить о таких парах, как ^{131}I и ^{123}I , то в них нет биоэквивалентных нерадиоактивных лигандов, поскольку адресная доставка достигается через натрий-йодидный симпортер — трансмембранный белок, осуществляющий перенос йодид-ионов из внеклеточной среды в цитоплазму.

Тераностикой является также использование свойств одного и того же препарата для одновременного или последовательного проведения терапии и диагностики. Например, после проведения терапии препаратами на основе ^{131}I , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{153}Sm и др. выполняется посттерапевтическая сцинтиграфия/ОФЭКТ, позволяющая точно оценить распределение препарата в организме и наблюдать динамику в процессе лечения при выполнении повторных лечебных циклов.

В качестве одного из возможных подходов к решению сложной задачи дозиметрического планирования РНТ, то есть определения терапевтической активности РФП, для тераностической пары радионуклидов $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ была предложена методика,

основанная на определении в абсолютных единицах активности меченного ^{123}I диагностического РФП, накопленного в опухолевом очаге [27]. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нем диагностической активностью РФП, двухпроекционной сцинтиграфии пациента после инъекции этого РФП и определении его накопления в патологическом очаге при введении рассчитанной методом Монте-Карло поправки на поглощение и рассеяние гамма-излучения ^{123}I в теле пациента и в коллиматоре гамма-камеры. Была использована программа MCNP Монте-Карло-моделирования. Методика была успешно апробирована при сцинтиграфическом исследовании с инъекцией 30 МБк ^{123}I -MIBG младенцу с нейробластомой [28].

Определение лучевой нагрузки

Трудности в выборе оптимальной активности вводимого в организм РФП обуславливают актуальность связанной с таким выбором проблемы повышения точности оценки лучевой нагрузки на пациента при РНД и РНТ. В настоящее время разработана и широко используется система расчетного определения лучевых нагрузок на взрослых и детей, основанная на математическом аппарате так называемого MIRD-формализма. Она основана на вычислении органных и очаговых доз внутреннего облучения в виде произведения двух сомножителей, один из которых учитывает геометрию облучения органа-мишени от органов-источников и радиационно-физические характеристики испускаемых излучений, а второй характеризует физиологическую составляющую процесса внутреннего облучения в виде так называемой функций удержания РФП в органах-источниках. Далее по значениям доз облучения всех органов-мишеней рассчитывается удельная эффективная доза на 1 МБк активности введенного РФП. Ее значения, а также значения эквивалентных доз внутреннего облучения 19 органов у 5 возрастных групп пациентов были табулированы для 169 различных РФП в Публикациях 53, 80, 106 и 128 МКРЗ [29–32], частично про-

дублированных в отечественных методических рекомендациях [17, 25].

Основным достоинством такого подхода является удобство его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введенного РФП и табулированной удельной эффективной дозы. К другому достоинству следует отнести достаточно высокую точность определения значений радиационно-физического сомножителя в основной формуле MIRD-формализма, хотя исчерпывающее решение проблемы его индивидуализации еще не получено. Этого удалось достигнуть за счет эффективного использования метода Монте-Карло-моделирования процессов эмиссии, переноса и поглощения бета- и гамма-излучения в геометрических и антропоморфных фантомах взрослых людей и детей различного возраста и пола, в том числе в воксельных фантомах реальных людей, сформированных по результатам МРТ или КТ [33].

Однако другой, физиологический сомножитель определяется путем экстраполяции фармакокинетических данных с лабораторных животных на условного человека, из-за чего его точность не соответствует статусу индивидуализированной оценки для конкретного пациента. При этом никак не учитываются ни возрастные изменения параметров функции удержания РФП у детей, ни, тем более, их зависимость от типа и степени тяжести заболевания. Другой недостаток — дифференцировка значений удельной эффективной дозы только по возрастным категориям при игнорировании массы тела, пола исследуемого пациента и протокола выполнения конкретных ядерно-медицинских процедур, что особенно критично для детей. Следует отметить, что оба этих недостатка свойственны как отечественным нормативным документам [17, 25], так и международным рекомендациям [29–32].

За последнее время появилась еще одна задача в рамках проблемы определения лучевой нагрузки на пациента в ядерной медицине. Она связана с использованием гибридных установок ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ как для первичной диагностики патологи-

ческих процессов, так и для оценки эффективности проводимого лечения и выявления рецидивов, в том числе и при РНТ. При таких исследованиях внутреннее облучение пациента от введенного в организм РФП суммируется с радиационным воздействием от внешнего рентгеновского излучения КТ-сканера. В частности, было показано, что у детей средняя эффективная доза от КТ всего тела составляет 20,3 мЗв при общей лучевой нагрузке от ПЭТ/КТ-исследований 24,8 мЗв [34]. Однако методических трудностей в оценке дозы облучения от КТ при этом не возникает, поскольку уже давно разработаны общепринятые рекомендации по конкретизации референсных диагностических уровней рентгеновского излучения и по расчету соответствующих значений эффективной дозы, в том числе и для детей [35, 36]. Конкретные рекомендации по определению эффективной дозы облучения при 11 различных КТ-исследованиях детей 5 возрастных групп приведены в отечественном нормативном документе МУ 2.6.1.3584-19 [37].

Радиационный риск и эффективная доза

Как известно, вторичные злокачественные опухоли могут с определенной, хотя и достаточно низкой вероятностью возникать у пациентов как побочный эффект лучевой терапии онкологических заболеваний. Канцерогенный эффект радиации проявляется по прошествии минимального латентного периода, составляющего от 2 до 10 лет для разных видов рака, при дозе в нормальных органах и тканях около 100 мГр и более у взрослых и несколько меньше у детей. При меньших дозах ионизирующего излучения канцерогенный эффект радиации у человека не установлен. Тем не менее, в последние годы было выявлено увеличение онкологической заболеваемости у взрослых лиц, которым в детстве многократно проводили высокодозную диагностическую КТ [38]. Эти данные послужили причиной повышения внимания к обоснованности назначения и проведения процедур лучевой

диагностики и ядерной медицины как у взрослых, так и у детей.

Поэтому важнейшим критерием оценки адекватности радиационно-гигиенического сопровождения РНД и РНТ является радиационный риск (РР) возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов, в том числе и вторичных у онкологических больных, тогда как РР генетических повреждений существенно ниже [39]. Особенно важно снижение РР при ядерно-медицинских процедурах у детей, поскольку чем меньше возраст пациента на момент диагностического или терапевтического облучения, тем больше шансов у него дожить до возникновения вторичного радиационно-индуцированного канцерогенеза. В частности, дети, подвергшиеся воздействию излучения в более раннем возрасте, в целом подвержены более высокому риску индукции рака от ионизирующей радиации, чем взрослые. Например, у 1-летнего ребенка и 10-летнего ребенка риск индукции рака может быть соответственно примерно в 3 и 2 раза выше, чем у 40-летнего взрослого при одинаковом уровне радиационного воздействия [5]. Кроме того, у девочек риск возникновения рака на 30–40 % выше, чем у мальчиков с таким же уровнем воздействия, в основном из-за риска развития рака молочной железы (рис. 2).

Что касается РР при РНТ детей, то следует отметить, что с клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у тех больных с уже имеющимися метастатическими поражениями, которым проводят РНТ. Эти пациенты, в том числе и дети, имеют небольшой шанс дожития до появления вторичных опухолей. Как известно, при РНТ интенсивному внутреннему облучению подвергаются не только опухолевые очаги, но и другие нормальные органы и ткани. Тем не менее, для них угроза вторичного радиационного канцерогенеза становится вполне реальной при успешном исходе лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность получения соответствующих оценок РР не только для РНД, но и для РНТ [40].

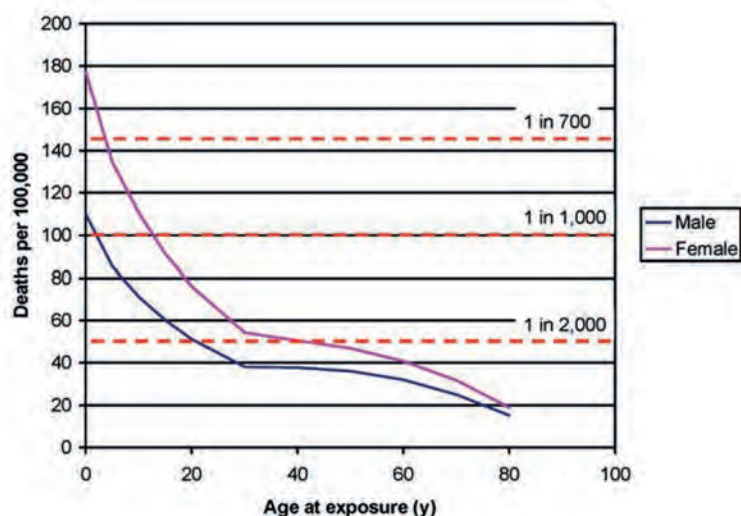


Рис. 2. Пожизненный риск смерти от рака в зависимости от пола и возраста в момент радиационного воздействия в дозе 10 мЗв на основе отчета BEIR VII фазы 2 [51]. Пунктирными линиями обозначены относимые уровни риска 1 из 700, 1 из 1000 и 1 из 2000 облученных лиц, соответствующие среднему по полу риску для 1, 10 и 40 лет соответственно [5]

Fig. 2. Lifetime risk of death from cancer by gender and age at the time of exposure to radiation at a dose of 10 mSv based on the BEIR VII phase 2 report [51]. The dashed lines indicate the attributable risk levels of 1 in 700, 1 in 1000 and 1 in 2000 exposed persons, corresponding to the sex-average risk for 1, 10 and 40 years [5]

При дозиметрическом планировании РНТ было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миелотоксичности и нефротоксичности, которые могут стать препятствием для проведения дальнейших курсов РНТ и (или) существенно снижают качество жизни ребенка. Однако, в отличие от стохастического эффекта канцерогенеза, указанные лучевые осложнения относятся к детерминированным (пороговым) радиобиологическим эффектам, для которых вероятность возникновения и степень тяжести зависят не только от полученной дозы и мощности дозы внутреннего облучения, но и, прежде всего, от индивидуальной радиочувствительности критических органов и общего состояния организма больного. В связи с этим зависимость проявления клинически значимых лучевых осложнений от всех этих плохо формализуемых факторов обуславливает отсутствие исследований по оценке РР для подобных радиационно-индуцированных эффектов при РНТ и, тем более, отсутствие пригодных для РНТ соответствующих радиационно-эпидемиологических моделей.

К настоящему времени предложено несколько радиационно-эпидемиологических моделей для оценки РР канцерогенеза, в том числе и при медицинском диагностическом облучении. Наиболее известными из них являются модели РР, предложенные профильными организациями: МКРЗ, НКДАР ООН и BEIR (Комитет по биологическим эффектам ионизирующей радиации НКРЗ США — Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation). Модель BEIR была использована в качестве алгоритма для автоматического калькулятора РР в рентгенорадиологических исследованиях взрослых и детей (13 типовых процедур рентгенографии, 18 — рентгеновской КТ, 5 — рентгеноскопии, 16 — радионуклидной диагностики, 9 — интервенционной радиологии) [41].

Модель МКРЗ является базой для отечественных методических рекомендаций МУ 2.6.1.0098–15 по определению такого же РР [42]. Однако эти рекомендации не позволяют точно оценивать РР для детей, поскольку расчет можно проводить только для единственной возрастной категории моложе 18 лет. Сравнительно недавно была утверждена доработанная версия тех же методиче-

ских указаний под шифром МР 2.6.1.0215-20 [43], где этот недостаток был частично устранен путем приведения отдельно для мальчиков и девочек 4 возрастных групп значений пожизненного риска смерти по причине рака после облучения дозой 1 мГр.

Строго говоря, все эти модели предназначены для получения общих оценок РР в той популяции в целом, к которой относится данный пациент, и не позволяют учитывать его индивидуальную радиочувствительность. Тем не менее, в литературе все чаще стали появляться работы, в которых данная концепция используется для прогнозирования не только популяционных, но и индивидуальных оценок РР при РНД-исследованиях как у детей [44], так и у взрослых [45]. Для РНТ пока получены лишь ретроспективные оценки уже состоявшегося радиационно-индуцированного канцерогенеза при радиойодотерапии рака щитовидной железы [46] и гипертиреоза у взрослых и детей [47], то есть не прогнозные оценки РР в строгом смысле данного понятия.

Таким образом, для определения индивидуальных значений РР в РНД-исследованиях пока отсутствует общепринятая модель, а в РНТ концепция прогнозирования РР вторичного лучевого канцерогенеза пока вообще не применяется и соответствующие исследования не проводятся. Однако основные трудности определения РР обусловлены даже не этими обстоятельствами, а тем, что в основе всех радиационно-эпидемиологических моделей лежит концепция эффективной дозы, которая первоначально была разработана МКРЗ для целей радиационной защиты персонала, то есть для условий хронического профессионального облучения, но стала повсеместно применяться для оценки совокупного ущерба для организма при однократном медицинском облучении человека. В соответствии с рекомендациями МКРЗ [1] и отечественным нормативным документом НРБ-99/2009 [3], эффективная доза E рассчитывается согласно известной формуле:

$$E = \sum_T w_T H_T, \quad (1)$$

где w_T — взвешивающий коэффициент радиочувствительности для ткани T , а H_T —

эквивалентная доза облучения ткани T . Суммирование производится по всем органам и тканям организма человека, считающимся чувствительными к индукции радиационно-индуцированных стохастических эффектов.

Данная концепция теперь подвергается жесткой критике, в которой главными аргументами является несостоятельность тканевых весовых коэффициентов w_T для условий внутреннего облучения в ядерной медицине, а также игнорирование эффектов пространственной неравномерности и мощности дозы облучения, отсутствие дифференцировки по возрасту, полу и массе тела пациента и т.д. [48]. Было показано, что совокупное действие всех этих факторов приводит к неопределенности $\pm 50\%$ в определении эффективной дозы E по сравнению с таковой для референсного пациента, а оценка РР вторичного радиационно-индуцированного рака может отличаться от реальной на 1–2 порядка величины [49].

В качестве альтернативы концепции эффективной дозы была предложена концепция эффективного риска, позволяющая устранить большинство из перечисленных выше недостатков [50]. Вместо вычисления эффективной дозы E предлагается в рамках новой концепции рассчитывать эффективный риск возникновения радиационно-индуцированных опухолей R также как взвешенную сумму органов эквивалентных доз, но в которой вместо тканевых коэффициентов w_T предлагается использовать парциальные значения РР канцерогенеза для каждого из критических органов:

$$R = \sum_T r_T H_T, \quad (2)$$

где r_T — это специфический для ткани риск рака в течение жизни (на единицу эквивалентной дозы для ткани T). Значения коэффициентов r_T в зависимости от возраста, пола и облучаемого органа табулированы в работе Brenner DJ [50] в соответствии с рекомендациями BEIR-VII (NRC, 2005) [51].

Однако пока этот подход не нашел применения в клинической практике медицинского облучения и остается предметом оживленных дискуссий.

Оценивая ситуацию в целом, можно констатировать, что проблема точного определения значений РР в ядерной медицине, особенно для детей, еще весьма далека от своего успешного решения.

Методическое обеспечение ядерно-медицинских процедур у детей

Помимо перечисленного выше, к актуальным проблемам следует отнести также ряд нерешенных вопросов методического обеспечения процедур РНД и РНТ у детей.

Прежде всего, следует отметить возрастание интереса профессионалов-радиологов к вопросам методического и радиационно-гигиенического обеспечения процедур РНД и РНТ у детей. В частности, сравнительно недавно появился журнал *Pediatric Nuclear Medicine*. В современных публикациях все чаще обращается внимание на существенно более высокую радиочувствительность у детей по сравнению с взрослыми. Данное обстоятельство и более высокая продолжительность прогнозируемого дожития в силу меньшего возраста на момент обследования обуславливают более высокие значения РР возникновения вторичных опухолей, чем у взрослых.

При этом подчеркивается, что основной мерой обеспечения РБ ребенка при назначении ему той или иной ядерно-медицинской процедуры является не только наличие клинических показаний к ее проведению, но и отсутствие альтернативных процедур без использования источников ионизирующих излучений, обеспечивающих такую же диагностическую и/или терапевтическую эффективность. Именно в такой ситуации врач-радиолог должен проявить профессиональную принципиальность, невзирая на возможность возникновения конфликта интересов со специалистом, назначившим данную процедуру без достаточных клинических показаний.

Если ядерно-медицинская процедура назначена клинически обоснованно, то необходимо решать следующий методический вопрос — убедить пациента в необходимости ее проведения. Как известно, подавляющее большинство пациентов в той или иной

степени проявляет синдром радиофобии по отношению именно к процедурам с использованием диагностических и терапевтических РФП, почему-то не проявляя его при назначении рентгенодиагностических исследований. Для убеждения взрослых пациентов достаточно краткой беседы с врачом-радиологом о существенном преобладании клинической пользы назначенной процедуры по сравнению со связанным с ней радиационным риском. Однако в ядерно-медицинской педиатрии приходится убеждать как самого ребенка, который боится уколов и не может долго лежать в неподвижном состоянии при исследовании, так и родителей ребенка, у которых синдром радиофобии проявляется значительно сильнее. В эмоционально-психологическом плане убеждение родителей часто представляет собой настолько сложную задачу, что ее решению посвящены некоторые публикации [21, 52]. В частности, в работе Kasraie N предложено 12 «стратегий» общения с родителями [52]. Среди них следует выделить:

- Объяснение пользы для улучшения здоровья ребенка при проведении назначенной ядерно-медицинской процедуры. Устное объяснение нужно проводить в доброжелательной тональности без негативных аргументов и, тем более, без запугивания. Его рекомендуется дополнять заранее заготовленной памяткой или листовкой, содержание которой должно быть адаптировано к лицам без каких-либо знаний в области ядерной медицины.
- Направление родителей к другим источникам медицинской информации о необходимости проведения данной процедуры, которые адаптированы к уровню радиологических знаний родителей и обладают достоверной доказательной базой. В качестве таких источников можно выбрать соответствующие калькуляторы РР, например [41]. При этом следует предостеречь относительно обращения к непрофессиональным источникам в СМИ.
- Избегание при личной беседе терминов, не понятных для родителей, типа «дозовый индекс», «эффективная доза», «вводимая активность», «воздушная керма» и т.д.

- Сравнение уровня медицинского облучения ребенка с уровнем естественного радиационного фона. Такое сравнение может быть как относительным, так и в абсолютных единицах эффективной дозы, но последнее — только при достаточной радиологической компетенции родителей. Результаты сравнения лучше представлять графически в разных формах, а не только устно.

При получении согласия родителей на проведение процедуры следует их проинструктировать о необходимости подготовки ребенка к ней и перед инъекцией проконтролировать правильность ее выполнения. Боязнь укола у ребенка лучше преодолевать путем отвлечения его внимания какой-либо игрушкой или картинкой, либо путем вытягивания ребенка в беседу, задавая ему интересные для него вопросы. Если предполагается внутривенное введение седативных средств, то целесообразно обеспечить свободный доступ к венозному сосуду путем постановки катетера. Поскольку объем внутривенно вводимого РФП, как правило, невелик, необходимо развести оставшийся внутри шприца РФП в небольшом объеме физиологического раствора и снова повторить инъекцию. Особенно это важно для ^{99m}Tc -МАО (макроагрегат альбумина человека) и других РФП, прилипающих к внутренним стенкам шприца. Тот же самый прием должен быть использован и при пероральном введении терапевтических РФП.

Очень важно держать детей в полной неподвижности во время обследования, для чего необходимо использовать доступные способы иммобилизации. Для некоторых детей удастся добиться их засыпания, если обследование проводится в затемненном помещении с тихой музыкой. Успокаивающее воздействие и/или физическое удержание ребенка родителями возможны, но не всегда удаются. Иногда оказываются полезными просмотр любимых мультфильмов или контакт с любимой мягкой игрушкой. Если этого не происходит, то целесообразно использовать мягкие (для младенцев) либо жесткие (для школьников) застёжки-липучки, либо эластичные бинты разной ширины, но без чрезмерного давле-

ния на конечности. Для младенцев и детей младшего возраста механическая иммобилизация может оказаться неэффективной, и поэтому лучше заранее запланировать седативную премедикацию. Процесс визуализации не должен прерываться независимо от того, проснулся и/или плачет ребенок. Его надо обязательно завершить, успокаивая ребенка всеми возможными способами или незначительно сократив продолжительность регистрации изображений.

Вид и дозу вводимого в организм ребенка седативного средства устанавливает врач-радиолог, хотя в острых случаях может быть поставлен вопрос о привлечении анестезиолога. В процессе обследования персонал должен следить за ребенком на предмет угнетения дыхания или неправильного глотания с момента седатации или анестезии до конца исследования. Он должен быть всегда готовым к резкому изменению состояния пациента и иметь в непосредственной доступности средства реанимации.

Важным вопросом является предварительное мочеиспускание непосредственно перед укладкой пациента на рабочий стол гамма-камеры, ПЭТ/КТ- или ОФЭКТ/КТ-сканера и его иммобилизацией с целью исключения наложения изображения мочевого пузыря с радиоактивным содержимым на изображения находящихся в той же области тела других анатомических структур. Такая процедура достаточно просто реализуется у детей школьного возраста и, в большинстве случаев, младшего возраста. Однако у некоторых из последних в ходе визуализации из-за переполненного мочевого пузыря могут возникнуть позывы к непроизвольному мочеиспусканию, в том числе из-за повышенной нервозности. У таких детей и у младенцев эти позывы могут вызвать непроизвольные движения тела, приводящие к искажению регистрируемых изображений. Если предварительное мочеиспускание было неполным и/или ожидается мочеиспускание в ходе обследования, следует в мочевой пузырь ввести баллонный катетер, защитив детектирующую головку сканера листом свинца от гамма-излучения из мочевого пузыря. С целью снижения лучевой нагрузки на ребенка,

особенно на слизистую мочевого пузыря, после завершения исследования родителям следует порекомендовать более частую смену памперсов (пеленок) и повышенный режим гидратации.

По сравнению со взрослыми пациентами, процедура ядерно-медицинской визуализации у детей более критична по отношению к выбору коллиматора, размеров пиксела регистрируемого изображения и продолжительности исследования. Коллиматор должен обладать оптимальными параметрами чувствительности и пространственного разрешения, позволяющими достоверно выявлять малоразмерные очаги патологического накопления РФП. С этой целью можно пользоваться опцией увеличения изображения, но следует помнить, что при этом неизбежно возрастает его зашумленность вследствие снижения количества регистрируемых импульсов на один пиксел изображения. Если нельзя избежать произвольных движений тела ребенка, то рекомендуется использовать средства и программное обеспечение коррекции влияния таких движений аналогично тому, как это делают при дистанционной лучевой терапии. Практика визуализации детей методами ОФЭКТ и ПЭТ показывает, что точность выявления малоразмерных аномалий накопления РФП возрастает при умелом использовании алгоритмов реконструкции и фильтрации изображений, особенно с использованием алгоритма 3D OSEM (максимизации математического ожидания функции максимума правдоподобия по упорядоченным подмножествам проекционных данных) [21]. При исследованиях детей на гибридных установках ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ предпочтительнее использовать низкодозовый режим рентгеновской КТ, а при повторных исследованиях этот режим КТ становится обязательным.

Выводы

1. Радионуклидная диагностика в педиатрии, особенно с использованием гибридных ОФЭКТ/КТ- и ПЭТ/КТ-сканеров, позволяет в ряде случаев получать уни-

кальную диагностическую информацию, не доступную при использовании других средств и методов медицинской визуализации.

2. Радионуклидная терапия в педиатрии при наличии клинических показаний стала безальтернативным методом лечения, особенно при дифференцированном раке щитовидной железы с отдаленными метастазами. При этом остаётся чрезвычайно важной задачей получение регистрационного удостоверения для терапевтических РФП в педиатрии. В России на данный момент не существует ни одного терапевтического РФП, официально разрешенного для применения у детей.

3. Оптимизация активности вводимого в детский организм диагностического РФП должна быть строго индивидуализированной с учетом типа РФП, протокола исследований и массы тела ребенка. Конкретные расчеты оптимальной активности целесообразно выполнять с использованием автоматических калькуляторов [23, 24], согласованных на международном уровне.

4. Отечественный нормативный документ МУ 2.6.1.3700–21 по расчету активности вводимых РФП не полностью отвечает критерию индивидуализации для детей, в связи с чем требуется его доработка.

5. К настоящему времени разработана простая методика определения лучевой нагрузки на взрослых и детей 4 возрастных категорий, представленная в отечественных и международных рекомендациях. Однако данная методика расчета эффективной дозы от внутреннего облучения требует уточнения и поэтому нуждается в доработке с учетом используемого радиофармпрепарата, протокола исследования и массы тела ребенка.

6. С появлением ядерно-медицинских гибридных установок в педиатрии общий уровень лучевой нагрузки на пациентов возрос за счет доминирования дозы внешнего облучения от рентгеновской КТ. С целью ее снижения необходимо в максимально возможной мере использовать низкодозовый режим КТ.

7. При назначении ядерно-медицинской процедуры детям помимо клинических показаний необходимо учитывать риск радиационно-индуцированного канцерогенеза, который по сравнению со взрослыми тем выше, чем ниже возраст ребенка.
8. Конкретные расчеты РР для детей целесообразно проводить с использованием автоматического калькулятора [41], тогда как отечественный нормативный документ МР 2.6.1.0215–20 для расчета РР нуждается в дальнейшей доработке.
9. В перспективе определение значений РР для конкретных процедур ядерной медицины в педиатрии будет выполняться с использованием концепции эффективного радиационного риска, а не эффективной дозы облучения.
10. Проведение ядерно-медицинских процедур детям имеет ряд технологических и психологических особенностей, которые должны быть надежно освоены персоналом при его профессиональной подготовке [53].

Список литературы / References

1. Публикация 105 МКРЗ. Радиационная защита в медицине. С.-Петербург: 2011. 66 с. [ICRP Publication 105. Radiation protection in medicine. Ann. ICRP. 2007;37(6):66 p. (In Russian)].
2. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA safety standards series N. SSG-46. Vienna, IAEA, 2018; 340 p.
3. СанПиН 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. М.: 2009. 100 с. [SanPiN 2.6.1.2523–09. Radiation safety standards NRB-99/2009. Moscow: 2009, 100 p. (In Russian)].
4. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010): Санитарные правила и нормативы. М.: 2010. 83 с. [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612–10. Moscow, 2010, 83 p. (In Russian)].
5. Fahey FH, Bom HH-S, Chiti A, et al. Standardization of administered activities in pediatric nuclear medicine: a report of the first nuclear medicine global initiative project. Part 1. Statement of the Issue and a review of available resources. J Nucl Med. 2015;56(4):646–51. DOI: 10.2967/jnumed.114.152249.
6. Fahey FH, Bom HH-S, Chiti A, et al. Standardization of administered activities in pediatric nuclear medicine: a report of the first nuclear medicine global initiative project. Part 2. Current standards and the path toward global standardization. J Nucl Med. 2016;57(7):1148–57. DOI: 10.2967/jnumed.115.169714.
7. Ayres KL, Spottswood SE, Delbeke D, et al. Dose optimization of the administered activity in pediatric bone scintigraphy: validation of the North American Consensus Guidelines. J Nucl Med. 2015;56(9):1391–4. DOI: 10.2967/jnumed.115.156141.
8. Наркевич БЯ, Рыжков АД, Комановская ДА и др. Оценка радиационных рисков при проведении ОФЭКТ/КТ костей скелета. Медицинская физика. 2019;3(83):66–74. [Narkevich BYa, Ryzhkov AD, Komanovskaya DA, et al. Estimation of radiation risks in SPECT/CT of skeletal bones. Medical Physics. 2019;3(83):66–74 (In Russian)].
9. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. Q Nucl Med Mol Imaging. 2010;54(4):411–28.
10. Kwatra N. Nuclear Medicine Therapy in Pediatric Oncology. SPR Postgraduate Course April 28, 2015. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pedrad.org/LinkClick.aspx?fileticket=nNgGqxxMCKA%3D&portalid=5> (дата обращения 24.11.2021).
11. Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. Radiographics. 2016;36(1):258–78. DOI: 10.1148/rg.2016150099.
12. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. J Nucl Med. 2011;52(7):1041–7. DOI: 10.2967/jnumed.110.085100.
13. Pizzoferrero M, Cassano B, Altini C, et al. Imaging post-¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy in a child with advanced progressive somatostatin-receptor-positive medulloblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:937–9. DOI: 10.1007/s00259-020-04966-w.
14. Xu L, Liu Q, Liu Y, Pang H. Parameters influencing curative effect of ¹³¹I therapy on pediatric differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study. Med Sci Monit. 2016;(22):3079–85. DOI: 10.12659/msm.896876.
15. ICRP Publication 135. Diagnostic reference levels in medical imaging. Ann ICRP. 2017;46(1):144 p. DOI: 10.1177/0146645317717209.
16. Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety reports series No. 40. IAEA, Vienna, 2005:124 p.
17. МУ 2.6.1.3151–13. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М. 2014. 36 с. [МУ 2.6.1.3151–13. Evaluation and accounting of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. Moscow, 2014. 36 p. (In Russian)].

18. МУ 2.6.1.1798–03. Оценка, учет и контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М. 2004. 27 с. [MU 2.6.1.1798–03. The estimation and control of effective doses in the course of radionuclide diagnostic investigation. Moscow, 2004. 27 p. (In Russian)].
19. Treves ST, Parisi MT, Gelfand MJ. Pediatric radiopharmaceutical doses: new guidelines. *Radiology*. 2011;261(2):347–9. DOI: 10.1148/radiol.11110449.
20. Lassmann M, Biassoni M, Monsieurs M, et al. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(5):796–8. DOI: 10.1007/s00259-007-0370-0.
21. Koizumi K, Masaki H, Matsuda H, et al. Japanese consensus guidelines for pediatric nuclear medicine. Part 1: Pediatric radiopharmaceutical administered doses (JSNM pediatric dosage card). Part 2: Technical considerations for pediatric nuclear medicine imaging procedures. *Ann Nucl Med*. 2014;28(5):498–503. DOI: 10.1007/s12149-014-0826-9.
22. Lassmann M, Treves ST. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):1036–41. DOI: 10.1007/s00259-014-2731-9.
23. Dosage calculator. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/> (дата обращения 24.11.2021).
24. Pediatric injected activity tool. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.snmml.org/clinicalpractice/pediatrictool.aspx> (дата обращения 24.11.2021).
25. МУ 2.6.1.3700–21. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. М.: 2021. [MU 2.6.1.3700–21. Assessment and registration of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. Moscow: 2021 (In Russian)].
26. Cimini A, Ricci M, Chiaravallotti A, Filippi L, Schillaci O. Theragnostic aspects and radioimmunotherapy in pediatric tumors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3849. DOI: 10.3390/ijms21113849.
27. Лысак ЮВ, Климанов ВА, Наркевич БЯ. Количественная сцинтиграфия для контроля доз внутреннего облучения патологических очагов при радионуклидной терапии. *Медицинская физика*. 2016;4(72):63–71. [Lysak SE, Klimanov VA, Narkevich BYa. Quantitative scintigraphy to control doses of internal exposure to pathological foci during radionuclide therapy. *Medical Physics*. 2016;4(72):63–71. (In Russian)].
28. Лысак ЮВ, Гончаров МО, Наркевич БЯ, Ширяев СВ. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017;62(1):49–55. [Lysak SE, Goncharov MO, Narkevich BYa, Shiryayev SV. Application of the Monte Carlo method to improve the accuracy of dosimetric planning of radionuclide therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(1):49–55. (In Russian)].
29. ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 1987;18(1–4):377 p.
30. ICRP Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. *Ann ICRP*. 1998;28(3):126p. DOI: 10.1016/s0146-6453(99)00006-8.
31. ICRP Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A Third amendment to ICRP 53. *Ann ICRP*. 2008;38(1–2):197 p. DOI: 10.1016/j.icrp.2008.08.003.
32. ICRP Publication 128. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP*. 2015;44(2S):321 p. DOI: 10.1177/0146645314558019.
33. ICRP Publication 110. Adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39(2):164 p. DOI: 10.1016/j.icrp.2009.09.001.
34. Chawla SC, Federman N, Zhang D, et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol*. 2010;40(5):681–6. DOI: 10.1007/s00247-009-1434-z.
35. Vassileva J, Rehani M. Patient grouping for dose surveys and establishment of diagnostic reference levels in paediatric computed tomography. *Radiat Protect Dosimetry*. 2015;165(1–4):81–5. DOI: 10.1093/rpd/ncv113.
36. Radiation Protection N° 185. European guidelines on diagnostic reference levels for paediatric imaging. 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiruoXI3_rrAhWllYsKHUVCC6gQFjADegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.kinder-radiologie.org%2Fmedia%2Fdocument%2F19202%2FRP-185-Ped-DRLs.pdf&usq=AOvVaw1VnuPn3cOq9KS_RkACXXy9 (дата обращения 24.11.2021).
37. МУ 2.6.1.3584–19. Изменения в МУ 2.6.1.2944–11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований». М.: 2019. 18 с. [MU 2.6.1.3584–19. Changes to MU 2.6.1.2944–11 “Control of effective doses of radiation to patients during medical X-ray examinations.” Moscow: 2019.18 p. (In Russian)].
38. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent

- risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
39. Communicating radiation risks in pediatric imaging: Information to support health care discussions about benefit and risk. WHO. 2016. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/radiation-risks-paediatric-imaging/en/ (дата обращения 24.11.2021).
40. ICRP Publication 140. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 2019;48(1):102p. DOI: 10.1177/0146645319838665.
41. Risk Calculator. [Электронный ресурс]. https://www.xrayrisk.com/calculator/select_study.php?id=35 (дата обращения 24.11.2021).
42. МУ 2.6.1.098-15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. М.: 2015. [МУ 2.6.1.098-15. Assessment of radiation risk in patients during X-ray and radiological studies. Moscow: 2015 (In Russian)].
43. МР 2.6.1.0215-20. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. М.: 2020. 29 с. [MR 2.6.1.0215-20. Assessment of radiation risk in patients during X-ray studies. Moscow, 2020. 29 p. (In Russian)].
44. Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, et al. Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1570-8. DOI: 10.2967/jnumed.109.065912.
45. Huang B, Wai-Ming M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-74. DOI: 10.1148/radiol.2511081300.
46. Iyer NG, Morris LGT, Tuttle RM, et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T_1N_0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4439-46. DOI: 10.1002/cncr.26070.
47. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19(5):645-55. DOI: 10.1530/ERC-12-0176.
48. Fisher DR, Fahey FH. Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment. *Health Phys*. 2017;113(2):102-9. DOI: 10.1097/HP.0000000000000674.
49. Martin CJ. Effective dose: practice, purpose and pitfalls for nuclear medicine. *J Radiol Prot*. 2011;31(2):205-19. DOI: 10.1088/0952-4746/31/2/001.
50. Brenner DJ. We can do better than effective dose for estimating or comparing low-dose radiation risk. *Ann ICRP*. 2012;41(3/4):124-8. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.07.001.
51. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington, DC: The National Academies Press. 2006; 422 p. DOI: <https://doi.org/10.17226/11340>.
52. Kasraie N, Jordan D, Keup Ch, Westra S. Optimizing communication with parents on benefits and radiation risks in pediatric imaging. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(5):809-17. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.01.032.
53. Veitch TA. Pediatric nuclear medicine. Part I: Developmental cues. *J Nucl Med Technol*. 2000;28(1):3-7.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Крылов Александр Сергеевич — заведующий лабораторией, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683.

Сведения об остальных авторах статьи

Наркевич Борис Ярославович — научный консультант НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Ассоциации медицинских физиков России, доктор технических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, SPIN-код: 4931-8394, AuthorID: 600790.

Рыжков Алексей Дмитриевич — ведущий научный сотрудник, врач-радиолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, SPIN-код: 6472-4859, AuthorID: 424746.

NUCLEAR MEDICINE

Methodological Basis of Nuclear Medicine in Pediatric**A.S. Krylov¹, B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.D. Ryzhkov¹**

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; sultanat0111@mail.ru

² Association of Medical Physicists of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Abstract

Methodological foundations of nuclear medicine in pediatrics are analyzed on the basis of literature data and personal experience. The main directions of radionuclide diagnostics and radionuclide therapy in children are briefly considered. The importance of accurate determination of the optimal value of the activity of a specific radiopharmaceutical administered to a child, considering his body weight and the study protocol, was noted. A tendency to an increase in the radiation load on patients is shown due to the widespread introduction into clinical practice of hybrid installations for radionuclide studies, when using which the dose of internal radiation from radiopharmaceuticals is supplemented by the dose of external radiation from X-ray CT. The need to consider the risk of radiation-induced carcinogenesis during nuclear medical procedures, the likelihood of which in children is significantly higher than in adults, is emphasized. The technological and psychological features of these procedures in children are discussed. The necessity of revision of domestic normative documents regulating the use of means and methods of nuclear medicine in pediatrics has been substantiated.

Key words: *nuclear medicine, SPECT/CT, PET/CT, children, radiopharmaceuticals, radiation exposure, radiation risk, methodology*

For citation: Krylov AS, Narkevich BYa, Ryzhkov AD. Methodological Basis of Nuclear Medicine in Pediatric. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1): 18-36 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-18-36

Information about the authors:

Krylov A.S. <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Narkevich B.Ya. <https://orcid.org/0000-0002-4293-7358>

Ryzhkov A.D. <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>