

ОЦЕНКА И УЧЕТ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.А. Звонова¹, Л.А. Чипига^{1,2,3}, А.В. Водоватов^{1,4}, Е.Р. Ладанова¹, С.А. Рыжов⁵,
Г.В. Лазебная⁶, Д.О. Антуганов², З.А. Лантух⁵, Ю.В. Дружинина⁵

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

⁵ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁶ Центр гигиены и эпидемиологии в Белгородской области, Белгород

В настоящее время ведется глобальное обновление диагностического оборудования в радионуклидной диагностике по всей стране, что, в свою очередь, приводит к внедрению в практику новых диагностических технологий и РФЛП. Появился новый класс таргетных РФЛП. Введены в эксплуатацию десятки ПЭТ-центров и кабинетов ПЭТ-диагностики, где для исследования используются РФЛП с ультракороткоживущими радионуклидами.

Все это привело к необходимости модификации существующих методических указаний, регламентирующих лучевую нагрузку на пациентов. В 2021 г. были утверждены и выпущены обновленные методические указания МУ 2.6.1.3700-21 "Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований", в которых были представлены дозовые коэффициенты для новых РФЛП на основе последних данных из публикаций МКРЗ и из литературных источников, а также эффективные дозы от поступления в организм пациента 1 МБк активности примерно для 280 радиофармацевтических лечебных препаратов (РФЛП) в пяти возрастных группах пациентов, рассчитанные с использованием взвешивающих тканевых коэффициентов согласно публикации 60 МКРЗ.

Данные МУ распространяются на радионуклидные диагностические исследования, выполняемые с введением пациенту РФЛП, методами сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной томографии (далее – ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ), в том числе и совмещенных с рентгеновской компьютерной томографией (далее – ОФЭКТ/КТ; ПЭТ/КТ) и не распространяются на радионуклидные терапевтические процедуры, выполняемые с введением пациенту РФЛП, для которых проводится индивидуальное планирование и оценка поглощенных доз в очагах, критических органах и других радиочувствительных органах и тканях пациента.

Ключевые слова: ядерная медицина, пациенты, радиационная безопасность, лучевая нагрузка, референсные диагностические уровни, оптимизация

DOI: 10.52775/1810-200X-2022-94-2-64-75

Введение

В 2021 г. были утверждены методические указания МУ 2.6.1.3700-21 “Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований”, которые введены взамен методических указаний МУ 2.6.1.3151-13. В данных МУ представлены эффективные дозы от поступления в организм пациента 1 МБк активности примерно для 280 радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в пяти возрастных группах пациентов.

Пересмотр документа был вызван в первую очередь глобальным обновлением диагностического оборудования в радионуклидной диагностике по всей стране, что привело к внедрению в практику новых диагностических технологий и РФЛП. За последние 10 лет были построены и начали функционировать более 50 ПЭТ-центров и кабинетов ПЭТ-диагностики, где для исследования используются РФЛП с ультракороткоживущими радионуклидами, дозиметрия которых отличается от традиционных однофотонных диагностических радионуклидов с полураспадом от нескольких часов до нескольких дней. Появился новый класс таргетных РФЛП, которые представляют собой специфические транспортные белки с включенным в молекулу радионуклидом, обладающие способностью распознавать раковые клетки, связываться с их поверхностью или проникать внутрь клетки-мишени, создавая терапевтический эффект облучения в конкретных видах опухолевых клеток. Их аналоги (пары) используются для таргетной диагностики, позволяя индивидуализировать подготовку терапевтической процедуры у конкретного пациента.

Для ряда веществ – носителей радионуклидов, например, таких как моноклональные антитела или рецепторы головного мозга, использовались обобщенные кинетические модели для расчёта доз внутреннего облучения пациента, которые являются компромиссом между биологической реальностью и практической возможностью определения параметров удержания и скоростей выведения/метаболического распада для отдельных соединений. Численные значения параметров моделей определены на основе анализа и обобщения доступных научных данных по отдельным специфичным препаратам.

Дозовые коэффициенты для новых РФЛП включены в МУ 2.6.1.3700-21 на основе послед-

них данных из Публикации 128 Международной комиссии по радиологической защите [1] и из литературных источников [2–9]. Эффективные дозы от 1 МБк активности РФЛП, представленные в МУ 2.6.1.3700, рассчитаны с использованием взвешивающих тканевых коэффициентов согласно публикации 60 МКРЗ [10].

Для некоторых давно используемых РФЛП изменены значения дозовых коэффициентов в связи с накоплением новых данных о метаболизме этих препаратов в организме человека и использовании более сложных кинетических моделей, описывающих эти процессы. Для короткоживущих радионуклидов большой вклад в эффективную дозу вносит облучение органов выведения, особенно почек и стенок мочевого пузыря. Многие РФЛП быстро выводятся с мочой (через мочевыделяющую систему), при этом доза на стенки мочевого пузыря сравнима и может превосходить дозы в других органах. В ранних расчётах при оценках поглощенных доз в органах предполагалось равномерное распределение радионуклида в органах. В настоящее время во всех исследованиях функции почек и в случаях высоких доз на стенки мочевого пузыря учитывается более реалистичное неравномерное распределение радионуклидов в органах выведения – почках и мочевом пузыре.

Когда дозы при нормальном и патологическом состоянии пациента значительно различаются, для ряда веществ приведены дозовые коэффициенты с учётом наличия заболевания (почек, печени, и др.). Например, дозы при исследовании гепатобилиарной системы путём введения меченых коллоидов рассчитывались для трех категорий пациентов с нормальным состоянием печени, диффузным паренхиматозным заболеванием печени средней и высокой степени тяжести, что наряду с функциональными нарушениями сопровождается изменением массы печени и селезёнки. Поглощение коллоидов снижается с увеличением степени заболевания печени с соответствующим увеличением распределения их в других органах, при этом изменение поглощения зависит от размера частиц вводимого коллоида. Предполагается немедленное поглощение всех типов коллоидов после внутривенного введения, метаболический распад частиц происходит с биологическими полупериодами (долями) 3 ч (0,8) и 5 сут (0,2).

Изменение дозовых коэффициентов коснулось также исследования щитовидной желе-

зы с радиоизотопами йода (-123, -124, -125, -131) в форме йодида. Для расчётов эффективной дозы использовалась модифицированная модель Leggett [11], в которой учитывалось прохождение йодида через желудочно-кишечный тракт, накопление в слюнных железах, а также распределение органических форм йода, секретруемых из щитовидной железы. Поглощение радиоiodа в щитовидной железе зависит от содержания стабильного йода в рационе питания населения, поэтому в Публикации 128 МКРЗ [1] дозовые коэффициенты рассчитывались для трёх уровней 24-часового накопления ^{131}I в щитовидной железе 16, 26, 36 %, а также для случая блокирования щитовидной железы предварительным введением препаратов стабильного йода. В МУ 2.6.1.3700-21 приведены дозовые коэффициенты для йодидов натрия (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I) для заблокированной щитовидной железы и для средних значений поглощения йода в щитовидной железе при пероральном поступлении, поскольку при низком и высоком уровнях поглощения оценка эффективных доз отличается от значения при среднем поглощении на 20–40 % для разных радиоизотопов и разных возрастных групп, что не выходит за пределы возможного двукратного отличия референсного значения эффективной дозы от индивидуальной оценки для конкретного пациента. Внутривенное введение уменьшает эффективную дозу не более чем на 15 % (при блокаде щитовидной железы) по сравнению с пероральным введением.

В МУ 2.6.1.3700-21 рассмотрены вопросы оптимизации проведения диагностических радионуклидных процедур посредством установления референсных диагностических уровней (РДУ) для вводимой активности и эффективных доз и сравнения с ними соответствующих параметров проведения диагностической процедуры в конкретной медицинской организации.

МУ2.6.1.3700-21 не распространяются на радионуклидные терапевтические процедуры, выполняемые с введением пациенту РФЛП, поскольку понятие эффективной дозы было введено для оценки вреда отдалённых последствий облучения человека в малых дозах, которые не вызывают детерминированных эффектов. В отличие от диагностического применения терапевтическое использование радионуклидов целенаправленно предполагает введение таких дозировок радионуклидов, которые должны вызвать поражение опухолевого или воспалительного очага в теле пациента.

I. Область применения

1.1. Настоящие методические указания (далее – МУ) определяют методику оценки эффективных доз пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований с введением в организм пациентов радиофармацевтических лекарственных препаратов (далее – РФЛП).

1.2. МУ распространяются на радионуклидные диагностические исследования, выполняемые с введением пациенту РФЛП, методами сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной томографии (далее – ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ), в том числе и совмещенных с компьютерной томографией (далее – ОФЭКТ/КТ; ПЭТ/КТ).

1.3. МУ не распространяются на радионуклидные терапевтические процедуры, выполняемые с введением пациенту РФЛП, для которых проводится индивидуальное планирование и оценка поглощенных доз в патологических очагах, критических органах и других радиочувствительных органах и тканях пациента.

1.4. МУ предназначены для органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также могут быть использованы организациями, осуществляющими радионуклидную диагностику с введением пациенту РФЛП, и (или) ее контроль.

II. Общие положения

2.1. Для радионуклидных диагностических исследований применяют РФЛП, разрешённые для использования в Российской Федерации [12, 13].

2.2. При проведении радионуклидных диагностических исследований для каждого пациента оценивается эффективная доза [14]. Эффективная доза определяется на основании поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях с учетом взвешивающих коэффициентов [14] для отдельных видов излучения (w_R) и взвешивающих коэффициентов для органов и тканей (w_T) [14], определенных с учётом вероятности и тяжести отдаленных стохастических эффектов облучения этих органов. Взвешивающие коэффициенты для органов и тканей представляют собой долю от общего риска возникновения смертельных онкологиче-

ческих заболеваний и тяжёлых наследственных эффектов в этом органе или ткани в случае однородного внешнего облучения. Сумма всех взвешивающих коэффициентов равна единице:

$$\sum w_T = 1.$$

В радионуклидной диагностике в качестве метки используются радионуклиды с гамма- и бета-излучением, для которых $w_R=1$, поэтому для оценки эффективной дозы рассчитывают поглощенные дозы в радиочувствительных органах и суммируют их с учетом соответствующих взвешивающих коэффициентов для органов и тканей (w_T).

2.3. Оценка и учет эффективных доз медицинского облучения пациентов позволяет решить следующие практические задачи:

- ✓ сравнить разные виды рентгеновской и радионуклидной диагностики по их радиационному воздействию и обеспечить учет доз у пациента при их проведении;
- ✓ обосновать назначение радионуклидного диагностического исследования по сравнению с риском недополучения диагностической информации;
- ✓ оптимизировать радиационную защиту пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований путем установления и применения референтных диагностической уровней;
- ✓ анализировать динамику и уровни медицинского облучения населения при применении радионуклидных диагностических исследований;
- ✓ оценить вклад медицинского облучения при проведении радионуклидных диагностических исследований в суммарную коллективную дозу у населения отдельных регионов и страны в целом.

2.4. Учет доз, полученных пациентами при проведении радионуклидных диагностических исследований, является обязательным [15] и осуществляется в рамках программы производственного радиационного контроля и единой государственной системы контроля и учета доз облучения граждан (ЕСКИД) [16].

III. Оценка эффективных доз пациентов

3.1. Эффективная доза, полученная референтным пациентом возраста θ лет при прове-

дении радионуклидного диагностического исследования, определяется видом введенного РФЛП и его активностью. На практике её вычисляют как произведение введенной активности на возраст-зависимый дозовый коэффициент, соответствующий этому РФЛП по формуле:

$$E(\theta) = K_E(\theta)A_{\text{РФЛП}}, \text{ мЗв}, \quad (1)$$

где $E(\theta)$ – эффективная доза, полученная пациентом возраста θ лет (мЗв); $K_E(\theta)$ – возраст-зависимый дозовый коэффициент, равный эффективной дозе, полученной пациентом в результате поступления в организм человека единичной активности РФЛП (мЗв/МБк); $A_{\text{РФЛП}}$ – активность введенного РФЛП (МБк), которую определяют как разность двух измерений активности радионуклида в РФЛП на радиометре/дозкалибраторе – наполненного для введения пациенту шприца и шприца после введения РФЛП пациенту.

Значения возраст-зависимых дозовых коэффициентов $K_E(\theta)$ для РФЛП, которые применяются в мировой практике ядерной медицины или в клинических исследованиях, приведены в табл. 1 для пяти возрастных групп пациентов (0–2 года, 3–7 лет, 8–12 лет, 13–17 лет и взрослые начиная с 18 лет).

3.2. Допускается проводить расчет эффективных доз пациентов на основе данных о биораспределении РФЛП в теле пациента и значений поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях, полученных с использованием специализированного программного обеспечения (например, Оценка уровней доз внутреннего облучения (англ. OrganLevel InternalDoseAssessment, далее – OLINDA), Компьютерная оценка доз внутреннего облучения (англ. Internal Dose Assessment by Computer, далее – IDAC) [17] (далее – ПО), или дозовых коэффициентов из инструкций по применению РФЛП [12, 18, 19].

IV. Представление данных для учёта в медицинской организации и в формы государственной отчётности

4.1. Эффективную дозу пациента от каждого проведенного радионуклидного диагностического исследования с введением пациенту РФЛП заносят в бланк врачебного заключения, протокол исследования и журнал учета радионуклидных исследований. В медицинской организации, направившей пациента на

Таблица 1

Численные значения дозовых коэффициентов для расчета эффективной дозы у пациентов при использовании радиофармпрепаратов в диагностических целях ¹⁾

Изотоп, период полураспада	Вещество	Способ введения ²⁾	Состояние обмена	Дозовые коэффициенты, мЗв/МБк				
				Взрослые	12–17 лет	8–12 лет	3–7 лет	0–2 года
¹¹ C, T=20,38 мин	Раклоприд	в/в	Норма	0,005	0,0064	0,0098	0,02	0,03
	Холин	в/в	Норма	0,0044	–	–	–	–
¹⁸ F, T=1,84 ч	Фтортимидин (англ. Fluorothymidine – FLT) [19]	в/в	Норма	0,015	0,019	0,029	0,046	0,088
	Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА)	в/в	Норма	0,022	–	–	–	–
	Фторид	в/в	Норма ³⁾	0,017	0,02	0,033	0,056	0,11
	Фторэстрадиол (англ. Fluoroestradiol – FES)	в/в	Норма	0,024	–	–	–	–
⁵¹ Cr, T=27,70 сут	Холин	в/в	Норма	0,02	0,024	0,037	0,057	0,1
	Этилендиамин-тетрауксусная кислота (ЭДТА) ⁴⁾	в/в	Нарушение функции почек	0,0047	0,0058	0,0088	0,013	0,022
⁶⁸ Ga, T=68 мин	Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)	п/о	Норма	0,031	0,04	0,066	0,11	0,2
	Агонист соматостатиновых рецепторов ДОТА-НОК	в/в	Норма	0,017	–	–	–	–
	Агонист соматостатиновых рецепторов ДОТА-TATE	в/в	Норма	0,023	–	–	–	–
	Агонист соматостатиновых рецепторов ДОТА-ТОК	в/в	Норма	0,023	–	–	–	–
	Белок активации фибробластов ДОТА-ФАПИ-04	в/в	Норма	0,0078	–	–	–	–
⁷⁶ Br, T=16,2 ч	Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА)	в/в	Норма	0,020	–	–	–	–
	Бромид ⁴⁾	в/в	Норма	0,30	0,35	0,55	0,86	1,6
⁷⁷ Br, T=56 ч	Бромспиперон ⁴⁾	в/в	Норма	0,087	0,11	0,16	0,24	0,42
⁸² Rb, T=1,3 мин	Хлорид	в/в	Норма	0,0011	0,0014	0,003	0,0049	0,0085
^{99m} Tc, T=6,02 ч	Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) (например, пентатех) [19]	в/в	Нарушение функции почек	0,0046	0,0058	0,0087	0,013	0,021
	Пертехнетат	в/в	С блокир. Агентом ³⁾	0,0046	0,0058	0,0087	0,012	0,020
	Пертехнетат	п/о	Без блокир. агента ³⁾	0,016	0,021	0,032	0,052	0,098
	Производные иминодиуксусной кислоты (ИДА) (например, бромезид, бутил ацетанилидо-иминодиуксусная кислота (БИДА), диизопропилиминодиуксусная кислота (ДИЗИДА), диэтилиминодиуксусная кислота (ЭИДА), (2,6-диэтилацетанилид) – иминодиуксусная кислота (ГИДА), п-бутилиминодиуксусная кислота (ПБИДА), меброфенин)	в/в	Норма	0,016	0,02	0,027	0,043	0,1
		в/в	Паренхиматозные нарушения печени	0,0094	0,012	0,019	0,028	0,051
	в/в	Окклюзия пузырьного протока	0,014	0,018	0,029	0,045	0,082	
	в/в	Окклюзия общего желчного протока	0,0075	0,0096	0,015	0,022	0,038	

^{99m}Tc , T=6,02 ч	Коллоид крупнодисперсный (например, технефит)	в/в	Норма	0,0091	0,012	0,018	0,027	0,049
	Коллоид крупнодисперсный (например, технефит)	в/в	Ранняя – средняя стадия дифф. паренх. поражения печени	0,011	0,014	0,021	0,032	0,057
	Коллоид крупнодисперсный – (например, технефит)	в/в	Средняя – развитая стадия дифф. паренх. поражения печени	0,012	0,016	0,024	0,037	0,068
^{99m}Tc , T=6,02 ч	Коллоид мелкодисперсный	Внутри-опухолевое	Удаление через 6 ч	0,0012	0,0014	–	–	–
	Коллоид мелкодисперсный	Внутри-опухолевое	Удаление через 18 ч	0,002	0,0024	–	–	–
^{99m}Tc , T=6,02 ч	Тетрофосмин	в/в	В покое	0,008	0,01	0,015	0,024	0,046
	Технемаг (меркаптоацетилтриглицерин МАГЗ)	в/в	Острая односторонняя почечная блокада	0,01	0,012	0,017	0,022	0,038
	Фосфаты и фосфонаты (например, пирфотех, фосфотех, резоскан, технефор)	в/в	Высокий костный захват и/или серьезное нарушение функции почек	0,0043	0,0045	0,0068	0,011	0,022
	Аффинные белки, происходящие из альбумин-связывающего домена (ADAPT6) [20]	в/в	Норма	0,010	–	–	–	–
^{99m}Tc , T=6,02 ч	Этилендиаминдиуксусная кислота (англ. ethylenediaminediacetic acid, EDDA), 6-гидразиноникотинамид (англ. 6-hydrazinonicotinamide, HYNIC)-ПСМА	в/в	Норма	0,004	–	–	–	–
^{123}I , T=13,2 ч	Иофлупан	в/в	Норма	0,025	–	–	–	–
	Йодид натрия	в/в, п/о	Блокада ^{3,4)} щитовидной железы	0,037	0,052	0,077	0,14	0,26
	Йодид натрия	в/в, п/о	Среднее поглощение в щит. железе	0,23	0,36	0,55	1,2	2,2
^{124}I , T=4,18 сут.	Йодид натрия	в/в, п/о	Блокада ³⁾ щитовидной железы	0,35	0,49	0,73	1,3	2,5
	Йодид натрия	в/в, п/о	Среднее поглощение щитовидной железой	13	21	32	68	120
^{125}I , T=60,14 сут	Йодид натрия	в/в, п/о	Блокада ^{3,4)} щитовидной железы	0,038	0,053	0,080	0,15	0,27
	Йодид натрия	в/в, п/о	Среднее поглощение в щитовидной железе	14	20	27	44	52
^{131}I , T=8,04 сут	Йодид натрия	в/в, п/о	Блокада ⁴⁾ щитовидной железы	0,28	0,40	0,61	1,2	2,3
	Йодид натрия	в/в, п/о	Среднее поглощение в щитовидной железе	22	35	53	110	180

1) В таблицу вошел не весь перечень РФЛП из МУ 2.6.1.3700-21, а только РФЛП с изменёнными дозовыми коэффициентами, и новые РФЛП относительно представленных в МУ 2.6.1.3151-13.

2) в/в – внутривенное введение; п/о – пероральное введение;

3) При блокаде щитовидной железы или у пациентов с удаленной щитовидной железой эффективная доза формируется за счёт перераспределения РФЛП в экстракционных тканях. Пероральное или внутривенное введение меченого йода может давать различие в оценке дозы не более 15%. Накопление йода в щитовидной железе зависит от содержания стабильного йода в рационе питания. При умеренном дефиците йода в рационе эффективная доза может превышать приведённое среднее значение на 30–40%, при высоком содержании йода в рационе эффективная доза может быть на 30–40% ниже.

4) Для ^{51}Cr -ЭДГА, ^{75}Br -бромид, ^{77}Br -бромспирона, ^{123}I -йодид натрия, ^{125}I -йодид натрия замечены опечатки в печатном варианте МУ 2.6.1.3700-21, правильные значения дозовых коэффициентов для этих РФЛП представлены в таблице.

исследование, сведения о дате и методе исследования, наименовании РФЛП, введенной активности и дозах облучения заносятся в “Лист учета дозовых нагрузок пациента” [20, 21], который вклеивается в медицинскую карту пациента, или вносятся в электронную карту пациента. Данная информация сохраняется в медицинских организациях в течение всего срока хранения медицинской документации.

4.2. Если исследование проводится в два этапа с повторным введением РФЛП или введением нескольких РФЛП (например, исследование миокарда в покое и при нагрузке или исследование паращитовидной и щитовидной желез), то оно учитывается как два отдельных исследования у одного пациента. Введение РФЛП пациенту считается одним исследованием, независимо от числа сканирований, выполненных после введения.

При проведении радионуклидных диагностических исследований, совмещенных с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), эффективную дозу пациента определяют по формуле [22, 23]:

$$E_{\text{сумм}} = E_{\text{РФЛП}} + E_{\text{КТ}}, \text{ мЗв}, \quad (2)$$

где $E_{\text{сумм}}$ – суммарная эффективная доза пациента за счет сочетанного внутреннего и внешнего облучения (мЗв); $E_{\text{РФЛП}}$ – эффективная доза внутреннего облучения за счет введения РФЛП (мЗв); $E_{\text{КТ}}$ – эффективная доза внешнего рентгеновского облучения за счет проведения компьютерной томографии (мЗв), определенная согласно утвержденной методике.

В случае проведения пациенту нескольких КТ-сканирований в рамках одного исследования учитывается суммарная эффективная доза от всех сканирований.

4.3. Раз в год или после изменения методик и (или) протоколов проведения радионуклидных диагностических исследований проводят определение стандартных активностей и стандартных эффективных доз взрослых пациентов для каждого диагностического исследования. Стандартная эффективная доза или активность – средняя активность или эффективная доза от внутреннего облучения, определенная путем организации выборки из не менее чем 20 взрослых пациентов. В связи с большими объемами данных, которые необходимо анализировать для определения стандартных эффективных доз и стандартных активностей, рекомендуется использовать специализированное ПО мониторинга доз. При автоматиче-

ском сборе используются данные всех пациентов.

При проведении радионуклидных диагностических исследований, совмещенных с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ), стандартная эффективная доза определяется для каждого из методов отдельно и за все исследование в целом.

По результатам определения стандартных доз и активностей оформляется протокол. Стандартные значения эффективных доз используют при заполнении формы государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ “Сведения о дозах облучения пациентов при проведении медицинских рентгенорадиологических исследований” [24].

4.4. Определение стандартных эффективных доз и активностей проводится уполномоченным персоналом (например, медицинский физик, инженер).

V. Оптимизация процедур проведения исследований с использованием РДУ

Значения стандартных эффективных доз и стандартных активностей используются при проведении оптимизации протоколов радионуклидных диагностических исследований в медицинской организации путем сравнения их с соответствующими значениями референсных диагностических уровней (далее – РДУ).

5.2. РДУ в радионуклидной диагностике – установленное значение стандартной активности РФЛП, вводимой пациенту, или стандартной эффективной дозы при проведении типовых процедур радионуклидной диагностики с данным препаратом в стране. РДУ устанавливаются как 75-й перцентиль распределения кабинетов (аппаратов) для радионуклидной диагностики по стандартной эффективной дозе или активности.

Последовательность установления РДУ для оптимизации защиты пациента при проведении выбранного радионуклидного диагностического исследования включает следующие основные этапы:

- ✓ определение индивидуальных эффективных доз и вводимых активностей у группы взрослых пациентов при проведении данного исследования с введением определенного РФЛП на каждом из множества выбранных кабинетов (аппаратов) для радионуклидной

диагностики с типовым протоколом проведения исследования;

- ✓ вычисление стандартной эффективной дозы и активности для данной процедуры для каждого из выбранных кабинетов (аппаратов) для радионуклидной диагностики;
- ✓ построение распределения числа выбранных аппаратов для радионуклидной диагностики по интервалам значений стандартной эффективной дозы и активности для данного исследования;
- ✓ определение значения РДУ для данного исследования как 75-го перцентиля распределения числа кабинетов (аппаратов) по значениям стандартной эффективной дозы и активности.

5.3. Для целей оптимизации целесообразно устанавливать дополнительно две индикаторные величины:

- ✓ достижимая доза – медиана (50-й перцентиль) распределения числа кабинетов (аппаратов) радионуклидной диагностики по значениям стандартной эффективной дозы и активности. Достижимая доза представляет собой ориентир для проведения оптимизационных мероприятий в том случае, если стандартная эффективная доза и (или) активность ниже установленного значения РДУ;
- ✓ аномально низкая доза – 10-й перцентиль распределения числа кабинетов (аппаратов) для радионуклидной диагностики по значениям стандартной эффективной дозы и активности.

5.4. Совокупность кабинетов (аппаратов) для радионуклидной диагностики для установления РДУ должна быть представительной в отношении географии их распределения, основных моделей и протоколов проведения исследований. Для каждого выбранного радионуклидного диагностического исследования в выборку аппаратов рекомендуется включать не менее 50 % аппаратного парка. При этом следует отдавать предпочтение аппаратам, установленным в крупных медицинских организациях с высоким потоком пациентов. На первом этапе для установления РДУ возможно использовать данные не менее чем по 20 аппаратам одного типа.

5.5. РДУ не являются фиксированными величинами и пересматриваются не реже чем один раз в 5 лет. Установление новых значений РДУ позволит учесть обновление аппаратного парка, повышение квалификации медицинского персонала, внедрение новых видов и мето-

дик выполнения радионуклидных диагностических исследований, а также оценить практический эффект от оптимизации.

5.6. Для выявления кабинетов (аппаратов) радионуклидной диагностики с аномально высокими и низкими стандартными эффективными дозами и активностями определяется стандартное отклонение по формуле [25]:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}, \quad (3)$$

где Σ – стандартное отклонение; n – выборка пациентов, по которой была определена стандартная эффективная доза и (или) активность; x_i – значение индивидуальной дозы или активности для пациента i ; \bar{x} – стандартная эффективная доза или активность.

К аномально высоким эффективным дозам и активностям относятся значения стандартных эффективных доз и активностей, которые превышают значения РДУ плюс два стандартных отклонения. К аномально низким дозам относятся значения стандартных эффективных доз и активностей, которые находятся ниже 10-го перцентиля распределения кабинетов (аппаратов) по стандартным дозам минус два стандартных отклонения.

Рекомендованные значения федеральных РДУ для наиболее распространенных радионуклидных диагностических исследований взрослых пациентов представлены в табл. 2.

5.7. Для исследования детей используют меньшие активности, чем для взрослых пациентов, компенсируя большую радиочувствительность детей и более высокую дозу на единицу вводимой активности. Радионуклидное исследование детям проводят по клиническим показаниям в тех случаях, когда диагностическую информацию невозможно получить другими (нелучевыми) способами, уменьшая вводимую активность пропорционально массе тела по сравнению со взрослыми. В табл. 3 представлены значения понижающих коэффициентов в зависимости от массы тела пациента, которые рекомендуется использовать при определении активности РФЛП, вводимого детям.

VI. Неопределённости при определении эффективной дозы

6.1. Эффективная доза – неизмеряемая величина, это расчётный условный параметр, используемый для целей сравнения разных ви-

Таблица 2

Значения референсных диагностических уровней (РДУ) для радионуклидных диагностических исследований взрослых пациентов с введением им РФЛП

Исследуемый орган и РФЛП	Вводимая активность радионуклида в РФЛП, МБк	Эффективная доза, мЗв
Все тело с ^{123}I -метайодбензилгуанидина (далее – МИБГ)	325	4,2
Щитовидная железа $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетат	150	2,0
Паращитовидная железа $^{99\text{mTc}}$ -технетрил	600	5,4
Скелет $^{99\text{mTc}}$ -фосфаты и фосфонаты	600	3,4
Почки $^{99\text{mTc}}$ -технемек	120	1,0
Почки $^{99\text{mTc}}$ -технемаг	150	1,0
Почки $^{99\text{mTc}}$ -пентатех	200	1,0
Легкие $^{99\text{mTc}}$ -макротех	185	2,0
Печень $^{99\text{mTc}}$ -бромезида	130	2,2
Печень $^{99\text{mTc}}$ -технефит	140	1,3
Сердце $^{99\text{mTc}}$ -технетрил	500	4,5
Все тело ^{18}F -фтордезоксиглюкоза	350	6,6
Головной мозг ^{18}F -фтордезоксиглюкоза	200	3,8
Головной мозг ^{11}C -метионин	500	4,2

Таблица 3

Коэффициенты понижения вводимой активности РФЛП детям по сравнению со взрослыми пациентами в зависимости от массы тела пациента в возрасте меньше 18 лет

Масса тела, кг	Доля от активности взрослых	Масса тела, кг	Доля от активности взрослых
Меньше 5	0,1–0,15	35	0,7
10	0,28	40	0,76
15	0,38	45	0,82
20	0,46	50	0,87
25	0,55	55	0,93
30	0,62	60	0,97

дов деятельности с источниками ионизирующего излучения по риску отдаленных стохастических эффектов. Эффективную дозу оценивают с использованием фантомов мужчины и женщины, усредняя оценки поглощенных доз в органах и тканях условного человека. При оценке дозы для детей используются фантомы детей референсных возрастов 1, 5, 10, 15 лет. Взвешивающие коэффициенты для органов и тканей учитывают усредненные по возрасту и полу риски стохастических эффектов для стандартной половозрастной структуры населения. Полученные таким образом оценки эффективных доз не предназначены для оценки риска облучения конкретного человека и не используются для эпидемиологических исследований.

6.2. Приведенные в приложении к настоящему МУ дозовые коэффициенты (КЕ) не учитывают различий, обусловленных различиями в росте и массе тела в пределах возрастной группы, размере и форме органов, различий

пола. Эффективная доза взрослого пациента среднего возраста может отличаться от расчетного значения не более чем в два раза. При облучении детей младшего возраста риск отдаленных стохастических эффектов может быть в два-три раза выше, а при облучении пациентов старше 60 лет примерно в три раза ниже, чем даёт расчётное значение дозы для условного человека.

6.3. Дозовые коэффициенты в приложении к настоящему МУ представлены для нормального обмена вводимого РФЛП в организме, и лишь в некоторых случаях приведены оценки доз для патологических состояний. Например, при введении коллоида, меченого $^{99\text{mTc}}$ или ^{198}Au , которые преимущественно накапливаются в печени, селезенке и красном костном мозге, эффективная доза представлена для пациентов с тремя разными состояниями печени: нормальное и диффузное паренхиматозное заболевание печени двух градаций – от раннего

до среднего и от среднего до тяжелого. Эти категории различаются не только биокинетикой РФЛП в организме, но и массой печени и селезенки.

6.4. В отдельных случаях дозовые коэффициенты разработаны по обобщенной биокинетической модели для некоторых классов РФЛП (например, моноклональных антител, индикаторов мозговых рецепторов, аминокислот). Это относится главным образом к РФЛП, содержащим ультракороткоживущие радионуклиды, которые используются в ПЭТ. Обобщенные модели получены для рассматриваемых классов веществ, меченных более долгоживущими радионуклидами. Оценки эффективных доз по обобщенной и уточненной для отдельных РФЛП моделям различаются не более чем в 1,5–2 раза, что допустимо при оценке эффективной дозы пациента.

6.5. Обобщенная модель для большого разнообразия моноклональных опухоль-ассоциированных антител с радиоактивной меткой основана на выявленных общих чертах в поведении антител после введения пациенту. После внутривенной инъекции наибольшее накопление наблюдается в органах с высокой кровеносной перфузией, таких как печень, селезенка, костный мозг и почки. Поглощение органом, скорость разложения и элиминации главным образом зависят от размера молекулы, причем интактная молекула захватывается в основном печенью и костным мозгом, тогда как более мелкие фрагменты концентрируются в большей степени в почках. Обобщенная биокинетическая модель предполагает основное поглощение в вышеупомянутых органах и равномерное распределение остатка в остальной части тела для интактного антитела и “больших” (F(ab')₂) и “малых” (F(ab')) фрагментов.

6.6. Для РФЛП, меченных ¹¹C, для которых сложно получить биокинетические параметры, используется «модель наихудшего сценария». В ней предполагается, что 50 % эффективной дозы формируется за счёт облучения мочевого пузыря при быстром выведении активности, другие 50 % – за счёт равномерного распределения РФЛП во всём теле. Использование такой модели даёт консервативную оценку эффективной дозы, которую может получить пациент при исследовании любым РФЛП, меченным данным радионуклидом.

6.7. В том случае, если для конкретного РФЛП отсутствуют дозовые коэффициенты в приложении к настоящим МУ, рекомендуется

использовать коэффициент для обобщенной биокинетической модели для подходящей биологической молекулы.

Список литературы

1. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances.
2. Bragina O. et al. Phase I Study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2021; 62(4): 493-9.
3. Zhang J. et al. Evaluation of Radiation dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Sci Reports.* 2020; 10(1): 1–9.
4. European Medicines Agency. Annex I: summary of product characteristics. European Public Assessment Report. – 2008.
5. Fendler W. P. et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(6): 1014-24.
6. Piron S. et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ¹⁸F-PSMA-11 for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2019; 60(12): 1736-42.
7. Hohberg M. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [¹⁸F]-JK-PSMA-7 as a novel prostate-specific membrane antigen-specific ligand for PET/CT imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2019; 9(1): 1-10.
8. Giesel F.L. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(4): 678-88.
9. Meyer C. et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients. *J Nucl Med.* 2020; 61(8): 1171-7.
10. ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
11. Leggett RW. A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. *Radiat. Res.* 2010; 174: 496-516.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”. [Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 “On the Circulation of Medicines” (In Russian)].
13. Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н “Об утверждении порядка изготовле-

- ния радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях”. [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 12, 2020 No. 1218n “On approval of the procedure for the manufacture of radiopharmaceutical drugs directly in medical organizations” (In Russian)].
14. СанПиН 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). [SanPiN 2.6.1.2523–09. Radiation safety standards (NRB-99/2009) (In Russian)].
 15. Статья 18 Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ “О радиационной безопасности населения”. [Article 18 of the Federal Law of 09.01.1996 No. 3-FZ “On Radiation Safety of the Population” (In Russian)].
 16. Постановление Правительства Российской Федерации от 16.06.97 № 718 “О порядке создания единой государственной системы контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан”. [Decree of the Government of the Russian Federation dated June 16, 1997 No. 718 “On the procedure for creating a unified state system for monitoring and accounting for individual exposure doses of citizens” (In Russian)].
 17. Официальный сайт программного обеспечения Organ Level Internal Dose Assessment: <https://www.hermesmedical.com/dosimetry/>; Официальный сайт программного обеспечения Internal Dose Assessment by Computer: <https://www.idac-dose.org>. [Official website of the Organ Level Internal Dose Assessment software: <https://www.hermesmedical.com/dosimetry/>; Official website of the Internal Dose Assessment by Computer software: <https://www.idac-dose.org>].
 18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 “О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения”. [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 78 “On the Rules for Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use” (In Russian)].
 19. Приказ Минздрава России от 21.09.2016 № 724н “Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов”. [Order of the Ministry of Health of Russia dated September 21, 2016 No. 724n “On approval of requirements for instructions for the medical use of drugs” (In Russian)].
 20. СанПиН 2.6.1.1192–03. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. [SanPiN 2.6.1.1192–03. Hygienic requirements for the design and operation of X-ray rooms, apparatus and X-ray examinations (In Russian)].
 21. СанПиН 2.6.1.3288–15. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии. [SanPiN 2.6.1.3288–15. Hygienic requirements for ensuring radiation safety in the preparation and conduct of positron emission tomography (In Russian)].
 22. МУ 2.6.1.2944–11. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. [MU 2.6.1.2944–11. Control of effective doses of radiation exposure of patients in medical radiological examinations (In Russian)].
 23. МУ 2.6.1.3584–19. Изменения в МУ 2.6.1.2944–11 “Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований”. [MU 2.6.1.3584–19. Changes in MU 2.6.1.2944–11 “Control of effective doses of radiation exposure of patients during medical X-ray examinations” (In Russian)].
 24. Методические рекомендации по обеспечению радиационной безопасности “Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ”. [Guidelines for ensuring radiation safety “Filling out the forms of federal state statistical observation No. 3-DOZ” (In Russian)].
 25. ГОСТ Р 50779. Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения. [GOST R 50779. Statistical methods. Probability and bases of statistics. Terms and Definitions (In Russian)].

ASSESSMENT AND REGISTRATION OF EFFECTIVE DOSES USED IN DIAGNOSTIC NUCLEAR MEDICINE EXAMINATIONS

I.A. Zvonova¹, L.A. Chipiga^{1,2,3}, A.V. Vodovatov^{1,4}, E.R. Ladanova¹, S.A. Ryzhov⁵,
G.V. Lazebnaya⁶, D.O. Antuganov², Z.A. Lantukh⁵, Yu.V. Druzhinina⁵

¹ P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia

² A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

³ V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

⁶ Center for Hygiene and Epidemiology in the Belgorod Region, Belgorod, Russia

Over the recent period, the Russian healthcare system has been undertaking a nation-wide renewal of equipment for nuclear medicine, which, in turn, opens a gate to new diagnostic radiopharmaceuticals (DRPs) to routine practice. The market welcomed a new class of targeted DRPs. Dozens of PET centres and diagnostic rooms where DRPs with ultrashort-lived radionuclides are used for medical examination have been put into operation.

All this dictates the need to modify the existing guidelines that govern this area. In 2021, there was an update in the procedural guidelines (PGs) MU 2.6.1.3700-21 "Assessment and registration of effective doses used in diagnostic nuclear medicine examinations". The document presented the dose coefficients for new DRPs based on the latest data from the International Commission on Radiological Protection and the literature. This included calculation of the effective doses (using tissue weighting factors) from 1 MBq of radioactivity for approximately 280 DRPs used across five different age groups, as per ICRP Publication 60.

These PGs apply to diagnostic nuclear medicine examinations performed using DRPs, scintigraphy, single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) alone or in combination with X-ray computed tomography (SPECT/CT; PET/CT). The guidelines do not apply to radionuclide therapies that involve DRP administration that require individual planning and assessment of the absorbed doses across the target regions, critical organs and other radiosensitive organs and tissues.

Key words: *nuclear medicine, patients, radiation safety, radiation burden, dosimetric quantity, reference diagnostic levels, optimization*

E-mail: d.julia@bk.ru