

Б.Я. Наркевич^{1, 2}, Ю.В. Лысак^{3, 4}

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ АМБУЛАТОРНОМ РЕЖИМЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

B.Ja. Narkevich^{1, 2}, Yu.V. Lysak^{3, 4}

Radiation Safety in the Ambulatory Use of Therapeutic Radiopharmaceuticals

РЕФЕРАТ

Цель: Определение возможности использования в амбулаторном режиме различных терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) без госпитализации больных, проходящих курсы радионуклидной терапии.

Материал и методы: Проведены расчетные исследования обеспечения радиационной безопасности отдельных лиц из населения, контактирующих с больным, которому в амбулаторном режиме введен тот или иной терапевтический РФП, меченный одним из 19 β - γ -излучающих радионуклидов или из 4 β -излучающих радионуклидов или из 6 α - β - γ -излучающих радионуклидов. Критерием допустимости амбулаторного режима является эффективная доза внешнего облучения указанных лиц. На основе предела дозы для населения, установленного в НРБ-99/2009, рассчитаны максимально допустимые активности указанных радионуклидов для различных геометрий и стандартного временного сценария облучения.

Результаты и выводы: Показано, что даже для консервативных геометрий и режима облучения амбулаторный режим применения вполне допустим для всех терапевтических РФП, меченных любым из указанных радионуклидов, за исключением только РФП, меченных ¹³¹I.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, терапевтические радиофармпрепараты, амбулаторный режим применения, радиационная безопасность

ABSTRACT

Purpose: To determine the feasibility of the use of therapeutic radiopharmaceuticals (RN) in ambulatory mode without hospitalization for radionuclide therapy.

Material and methods: We performed computational studies of radiation safety of individuals from the population being in contact with the patient, which received particular therapeutic radiopharmaceuticals labeled with one of 19 β - γ -emitting radionuclides or one of 4 β -emitting radionuclides or one of 6 α - β - γ -emitting radionuclides in ambulatory mode. Criterion validity outpatient regimen is the effective dose of external exposure of these persons. Based on the dose limit for the population installed by NRB-99/2009, the maximum permissible activity of these radionuclides for various geometries and standard time exposure scenario was calculated.

Results and conclusions: It is shown that even for conservative exposure conditions outpatient mode of application is quite valid for all therapeutic radiopharmaceuticals labeled with any of these radionuclides, with the exception only for radiopharmaceuticals labeled with ¹³¹I.

Key words: radionuclide therapy, therapeutic radiopharmaceuticals, outpatient mode of application, radiation safety

Введение

В настоящее время наиболее интенсивно развивающимся направлением ядерной медицины является радионуклидная терапия (РНТ), которая осуществляется путем введения радиофармпрепаратов (РФП) непосредственно в организм больного. Этот метод обладает достаточно высокой эффективностью лечения больных как с первичными и вторичными злокачественными опухолями, так и при целом ряде неонкологических заболеваний. Широкое распространение данного метода за последнее десятилетие обусловлено развитием как физических, так и биологических механизмов обеспечения специфического тканевого накопления РФП, которое совершенствуется за счет

как постоянного расширения ассортимента радионуклидов для мечения терапевтических РФП, так и синтеза новых молекул-носителей, которые могут обеспечить селективное накопление радионуклида в патологических очагах. Таким образом, значительно возрастает возможность подведения терапевтической дозы излучения непосредственно к клеткам-мишеням при минимально возможном радиационном воздействии на клетки нормальных тканей.

Проведение курса РНТ возможно как в стационарном, так и в амбулаторном режиме. Вполне очевидными являются преимущества амбулаторного режима лечения по сравнению с лечением в стационаре. К ним относятся:

¹ Институт медицинской физики и инженерии, Москва.
E-mail: narvik@yandex.ru

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

⁴ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ, Москва

¹ Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow.
E-mail: narvik@yandex.ru

² N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS, Moscow

³ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Moscow

- резкое снижение стоимости курса РНТ, поскольку она фактически сводится к стоимости только РФП;
- исключение стресса от многосуточного пребывания больного на закрытом режиме в «активной» палате, особенно при отсутствии прямых клинических (т.е. нерадиационных) показаний к использованию такого режима;
- возможность немедленного возвращения пациентов к обычному режиму жизни и даже к своим трудовым обязанностям;
- существенное снижение уровня профессионального облучения персонала отделения РНТ;
- смягчение требований к числу необходимых рабочих помещений, к их площадям и оснащению при проектировании и строительстве радиологического корпуса, в котором размещается отделение РНТ.

Одним из важнейших вопросов в РНТ является вопрос обеспечения радиационной безопасности персонала и других лиц, контактирующих с пациентом после введения ему РФП. При госпитальном режиме проведения курса РНТ риску повышенного облучения подвержен медицинский и технический персонал клиники. Однако строгое выполнение инструкций по обеспечению радиационной безопасности, разумное проектировочное решение помещений отделения РНТ и соответствующее оснащение индивидуальными средствами защиты персонала клиники обеспечивают допустимый уровень облучения персонала, поэтому вопрос радиационной нагрузки на персонал клиники в данной работе не рассматривается. После выписки пациента из стационара группа риска расширяется. В нее входят: члены семьи, включая детей; лица, осуществляющие уход за пациентом; соседи, посетители, коллеги по работе и другие представители населения, вступающие в контакт с пациентом дома, в общественных местах и транспорте. Но выписка пациента производится только тогда, когда накопленная в его организме остаточная активность РФП не превышает соответствующих пределов, установленных в НРБ-99/2009, и поэтому радиационная безопасность всех этих лиц будет заведомо обеспечена.

На основании рекомендаций НРБ-99/2009 [1], МКРЗ [2] и МАГАТЭ [3] критерием выписки пациента после курса РНТ является величина мощности дозы излучения от тела пациента с введенным РФП на референсном расстоянии 1 м от него для всех терапевтических радионуклидов. Величина мощности дозы, в свою очередь, зависит от значения введенной активности РФП, меченного одним из применяемых в клинической практике радионуклидов. Допустимые для выписки пациента мощности дозы строго обоснованы в работе [4] и указаны в НРБ-99/2009 для

^{131}I , ^{153}Sm и ^{188}Re . Несколько ранее в работе [5] на основе того же подхода уровень радиационной безопасности для отдельных лиц из населения был оценен для 13 диагностических и 13 терапевтических радионуклидов. В статье [6] такая же оценка была получена при РНТ с ^{131}I на основе радиометрических измерений *in vivo* 220 больных раком щитовидной железы и гипертиреозом.

Однако при амбулаторном режиме лечения больной возвращается домой непосредственно сразу после введения в организм терапевтической активности РФП, подвергая окружающих лиц облучению, как правило, с более высокой мощностью дозы, чем при выписке из отделения РНТ после пребывания в нем не менее 2–5 сут. За этот промежуток времени до 80 % введенной активности выводится из организма больного. Такой же эффект при амбулаторном режиме РНТ будет иметь место уже вне стен лечебного учреждения. Поэтому важно оценить, насколько накопленная доза внешнего облучения, накопленная тем или иным лицом из окружения больного, будет соответствовать официально установленному пределу дозы.

Основополагающим критерием для определения режима проведения курса РНТ является обеспечение норм радиационной безопасности для лиц, находящихся в непосредственном контакте с пациентом. Установленное в НРБ-99/2009 [1] ограничение предельно допустимой эффективной дозы для близких родственников пациента и лиц, осуществляющих уход за ним после курса РНТ на протяжении всего времени удержания РФП в организме пациента, составляет 5 мЗв/год. Соответствующий норматив для детей в семье пациента, коллег по работе и др. составляет предел допустимой дозы для населения, а именно 1 мЗв/год.

Целью работы является проведение расчетных исследований возможности использования амбулаторного режима РНТ для различных РФП, меченных 19 разными β - γ -излучающими радионуклидами, 4 β -излучающими радионуклидами и 6 различными α - β - γ -излучающими радионуклидами, с учетом вклада в дозу фотонного облучения от их дочерних радионуклидов при трех различных геометриях и стандартизованном сценарии этого облучения. В работе [7] аналогичные исследования были проведены для 8 нестандартизованных сценариев облучения.

Материал и методы

Как уже отмечалось, решение о выписке пациента из стационара отделения РНТ принимается на основании измеренных значений мощности дозы от тела пациента, которая, в свою очередь, напрямую связана с величиной введенной активности. Необходимо,

чтобы рассчитанная по наиболее консервативному сценарию активность РФП, обеспечивающая радиационную безопасность всех контактирующих с пациентом лиц, была бы выше, чем реально используемая в клинике активность любого из известных РФП, меченных одним и тем же данным радионуклидом. Если при литературном поиске обнаруживалось, что одним и тем же радионуклидом были помечены два или более различных терапевтических РФП, то решение о возможности амбулаторного режима принималось по тому из них, для которого реально вводимая пациенту активность была наибольшей.

Расчет значения допустимой активности проводился на основании консервативного сценария, подробно описанного в работе [4]. В отличие от несколько произвольных сценариев, описанных в работах [5, 7], сценарий из работы [4] можно считать в определенной степени стандартизованным, поскольку он уже многократно использовался при аналогичных исследованиях в разных странах и рекомендован НКРЗ США [8]. При использовании этого сценария мощность дозы для точечного источника, аппроксимирующего тело пациента с введенной активностью, вычисляется следующим образом:

$$\dot{D} = 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF) \text{ мкГр/ч}, \quad (1)$$

где A — активность радионуклида; Γ — керма-постоянная радионуклида, $\text{Гр} \cdot \text{м}^2 / (\text{Бк} \cdot \text{с})$; AF (absorption factor) — доля излучения радионуклида, поглощаемая в тканях тела пациента. Значение AF принято равным 0,9 для источников мягкого фотонного излучения и допускается равным 0 для источников со средней энергией спектра γ -излучения 0,1 МэВ и выше. Здесь 3600 — количество секунд в часе; 10^6 и 10^9 — коэффициенты перевода Гр с мкГр и ГБк в Бк соответственно.

Тогда консервативная оценка накопленной эффективной дозы при контакте с пациентом на расстоянии 1 м за время полного распада радионуклида без учета его биологического выведения из организма пациента вычисляется по формуле:

$$E = 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot \dot{D} \cdot T \cdot OF \cdot CC \text{ мЗв}, \quad (2)$$

где $\dot{D}$ — мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 м на момент выписки пациента, мкГр/час; T — период полураспада радионуклида, сут; OF — доля времени контакта пациента с окружающими лицами. В соответствии со стандартизованным сценарием облучения [4, 8] для радионуклидов с $T \geq 1$ сут значение OF составляет 0,3 для взрослых (супруги, 7 часов) и 0,15 для детей (3–4 часа), контактирующих с пациентом. Для радионуклидов с $T < 1$ сут значения OF было принято вдвое большим, чем для $T \geq 1$, ввиду неопределенности при кратковременном облучении.

CC (conversion coefficient) — дозовый коэффициент конверсии, предназначенный для пересчета поглощенной дозы внешнего гамма-облучения к эффективной дозе и зависящий от энергии фотонов, геометрии облучения, размеров облучаемого объекта и других факторов. В данной работе использовались значения CC , приведенные в докладе МКРЕ [9] для передне-задней геометрии облучения, наиболее приближенной к реальной ситуации. Здесь 34,6 — коэффициент, равный $24 (\text{час/сут}) / \ln 2$; 10^{-3} — коэффициент перевода мкЗв в мЗв.

Расчеты допустимой активности радионуклидов проводились для трех геометрий облучения, расположенных по убывающей степени упрощения:

1. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от источника до точки измерения равно 1 м. Вкладом в дозу внешнего облучения от бета-частиц, выходящих из тела пациента, пренебрегали.
2. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от источника до точки измерения равно 1,15 м, учитывается поглощение излучения в мягких тканях толщиной 15 см.
3. Тело пациента аппроксимировано прямым круговым цилиндром радиусом 15 см и высотой 170 см. Расчет проведен с учетом эквивалентности состава цилиндра мягкой биологической ткани ($Z_{\text{эфф}} = 7,42$) и равномерного распределения РФП по всему объему фантома. Мощность дозы с учетом поглощения излучения в таком фантоме рассчитывалась на расстоянии 1 м от боковой поверхности цилиндра в плоскости, нормальной к его центральной оси, лежащей на половине его высоты (т.е. в плоскости центрального поперечного сечения цилиндрического фантома). Данная аппроксимация менее консервативна по сравнению с геометрией точечного источника, но она наиболее приближена к реальной ситуации, поскольку в момент принятия решения о необходимости госпитализации больного или его отправления домой подавляющее большинство РФП обычно бывает равномерно распределенным по всему телу пациента и еще не локализуется в патологическом участке тела.

Для обеих геометрий точечного источника расчет допустимой активности A введенного РФП проводился на основании выражения для мощности поглощенной дозы в воздухе $\dot{D}$ от точечного изотропного источника на расстоянии R :

$$\dot{D} = \frac{1}{R^2} A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF), \quad (3)$$

где Γ — керма-постоянная радионуклида; AF (absorption factor) — доля излучения радионуклида, погло-

щаемого в тканях тела пациента. Она рассчитывается в соответствии с пояснениями к формуле (1).

Для геометрии цилиндрического фантома расчет допустимой активности РФП при аппроксимации тела пациента цилиндрическим источником γ -излучения с самопоглощением испускаемых фотонов в тканезквивалентном материале фантома проводился путем численного интегрирования по всему объему цилиндрического фантома по формулам с эллиптическими интегралами из работы [10], для чего была составлена соответствующая компьютерная программа. Расчетные формулы здесь не приводятся из-за своей громоздкости.

Особое внимание было уделено тем радионуклидам, дочерние продукты распада которых также являются источниками α -, β - и γ -излучения, т.к. в данных случаях необходимо учитывать индивидуальный вклад каждого из дочерних продуктов распада в суммарную дозу излучения от пациента с введенным РФП. С этой целью в выражение для консервативного расчета допустимой активности радионуклида вводится поправка на излучение дочерних продуктов по формулам, приведенным в работе [11].

Так, допустимая активность РФП на основе радионуклидов с тремя дочерними α - β - γ -излучателями в цепочке распада (например, ^{212}Bi) была вычислена на основании следующей формулы:

$$D = \sum_{i=0}^{365} D_i = \frac{A}{R^2} \sum_{i=0}^{365} \int_{t_i}^{t_i+\tau} (1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) \cdot (\Gamma_1 + \Gamma_2 \cdot \varepsilon_2 + \Gamma_3 \cdot \varepsilon_3) \exp(-\alpha_1 t) dt, \quad (4)$$

где поправки ε_1 и ε_2 на влияние дочерних продуктов распада описываются формулами:

$$\varepsilon_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot (1 - e^{-(\alpha_2 - \alpha_1)t}) \quad (5)$$

$$\varepsilon_3 = \alpha_2 \cdot \alpha_3 \cdot \left(\frac{1}{(\alpha_2 - \alpha_1) \cdot (\alpha_3 - \alpha_1)} + \frac{e^{-(\alpha_2 - \alpha_1)t}}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_3 - \alpha_2)} + \frac{e^{-(\alpha_3 - \alpha_1)t}}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_2 - \alpha_3)} \right), \quad (6)$$

где τ — время ежедневного контакта облучаемых лиц с пациентом в зависимости от рассматриваемого сценария облучения; t_i — временной промежуток после введения пациенту РФП; i — количество дней после курса РНТ; α_n — постоянная распада n -го продукта реакции, Γ — керма-постоянная радионуклида, R — расстояние от источника излучения до точки измерения. В данном случае значение верхнего предела интегрирования T было принято равным одному году для возможности корректного сравнения величин расчетной допустимой активности и реально вводи-

мой активности РФП в рамках условия нормирования эффективной дозы облучения за 1 год.

Аналогично проводился расчет допустимой активности радионуклидов с одним (^{103}Ru , ^{115}Cd), двумя (^{211}At , ^{212}Bi), тремя (^{211}Pb), четырьмя (^{213}Bi), шестью (^{223}Ra) и семью (^{225}Ac) радиоактивными дочерними продуктами в цепочках распада. При этом для радионуклидов, распад которых происходит одновременно по нескольким ветвям, расчет допустимой активности проводился с учетом поправочного коэффициента, характеризующего процентный вклад каждой из ветвей распада в общую цепочку [12].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о допустимых уровнях активности терапевтических РФП на основе «чистых» β -излучателей без генерации γ -квантов. Все известные к настоящему времени подобные РФП на основе ^{32}P , ^{89}Sr , ^{169}Er и ^{90}Y разрешены к амбулаторному применению благодаря тому, что β -частицы от них практически не выходят за пределы поверхности тела пациента. Тем не менее, несмотря на малые пробеги β -частиц в ткани, из тела больного выходит заметный поток тормозного излучения, на который всегда реагируют контрольные детекторы фотонного излучения при предполетном таможенном досмотре пассажиров после курса РНТ с указанными РФП. В связи с этим для β -излучающих РФП был также проведен расчет максимально допустимой активности, хотя он и не имеет реальной радиационно-гигиенической значимости для защиты лиц, контактирующих с пациентом.

Выход тормозного излучения β -частиц оценивался по формуле для торможения β -частиц, обладающих непрерывным спектром [11]:

$$Y = 1,23 \cdot 10^{-4} (Z + 3) \sum_{i=1}^m E_{\beta i}^2 \eta_{\beta i}, \quad (7)$$

где Y — выход тормозного излучения, МэВ/распад, Z — атомный номер вещества, в котором происходит торможение (в данном случае костная ткань), $E_{\beta i}$ — граничная энергия β -излучения i -ой энергетической группы, $\eta_{\beta i}$ — выход β -частиц на один распад ядра, m — число энергетических групп в спектре нуклида.

Далее мощность дозы, создаваемая тормозным излучением радионуклидов, входящих в состав РФП, рассчитывалась по формуле для точечного изотропного источника:

$$\dot{D} = (A \cdot Y \mu_m) / 4\pi R^2, \quad (8)$$

где A — активность источника, μ_m — массовый коэффициент поглощения излучения в биологической мягкой ткани, усредненный по спектру тормозного излучения.

Таблица 1

Значения допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента в трех геометриях облучения для лиц, осуществляющих уход за пациентом

Радионуклид	Период полураспада	Керма-постоянная $G, \text{aГр}\times\text{м}^2/(\text{Бк}\times\text{с})$	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник	
			$R_1 = 1 \text{ м}$		$R_2 = 1,15 \text{ м}$		$R_3 = 1,15 \text{ м}$	
			$\dot{D}_1, \text{мкГр/ч}$	$A_1, \text{ГБк}$	$\dot{D}_2, \text{мкГр/ч}$	$A_2, \text{ГБк}$	$\dot{D}_3, \text{мкГр/ч}$	$A_3, \text{ГБк}$
⁴⁷ Sc	3,4 сут	3,54	112	9,2	1115	88	1045	82
⁶⁷ Cu	61,9 ч	3,62	149	11	1489	112	1396	104
^{117m} Sn	14 сут	21,4	27	0,8	271	8,0	254	7,5
¹²⁵ I	59,9 сут	9,87	12	0,3	123	3,2	115	2,9
¹³¹ I	8,04 сут	9,88	57	1,2	568	11	533	10
¹⁵³ Sm	46,4 ч	14,1	179	19	1793	187	1682	175
¹⁶⁵ Dy	2,3 ч	2,71	2 290	642	22873	6423	21455	6025
¹¹¹ In	2,8 сут	0,99	145	1,9	1449	19	1360	18
¹⁶⁶ Ho	27 ч	0,94	392	116	3916	1162	3673	1090
¹⁷⁰ Tm	128,6 сут	11,6	3	4,4	28	44	27	41
¹⁶⁹ Yb	30,7 сут	0,18	13	0,3	127	3,2	119	3,0
¹⁷⁵ Yb	4,2 сут	1,38	115	23	1150	230	1079	216
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут	0,69	61	25	614	247	575	232
¹⁸⁶ Re	90,6 ч	0,64	102	44	1019	438	956	411
¹⁸⁸ Re	17 ч	2,06	311	42	3111	421	2918	395
¹⁹⁸ Au	2,69 сут	15,1	170	3,1	1695	31	1590	29
¹⁹⁹ Au	3,13 сут	3,04	123	11	1226	112	1150	104

Таблица 2

Значения допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента в трех геометриях облучения для детей и лиц, периодически контактирующих с пациентом

Радионуклид	Период полураспада	Керма-постоянная $G, \text{aГр}\times\text{м}^2/(\text{Бк}\times\text{с})$	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник	
			$R_1 = 1 \text{ м}$		$R_2 = 1,15 \text{ м}$		$R_3 = 1,15 \text{ м}$	
			$\dot{D}_1, \text{мкГр/ч}$	$A_1, \text{ГБк}$	$\dot{D}_2, \text{мкГр/ч}$	$A_2, \text{ГБк}$	$\dot{D}_3, \text{мкГр/ч}$	$A_3, \text{ГБк}$
⁴⁷ Sc	3,4 сут	3,54	45	3,5	446	35	418	33
⁶⁷ Cu	61,9 ч	3,62	60	4,6	596	46	559	43
^{117m} Sn	14 сут	21,4	11	0,3	108	3,2	102	3,0
¹²⁵ I	59,9 сут	9,87	5	0,12	49	1,2	46	1,08
¹³¹ I	8,04 сут	9,88	23	0,5	227	4,7	213	4,5
¹⁵³ Sm	46,4 ч	14,1	72	7,2	717	72	673	67
¹⁶⁵ Dy	2,3 ч	2,71	915	257	9149	2571	8582	2412
¹¹¹ In	2,8 сут	0,99	58	0,8	580	7,7	544	7,2
¹⁶⁶ Ho	27 ч	0,94	156	47	1566	467	1469	437
¹⁷⁰ Tm	128,6 сут	11,6	1	2,2	11	22	10	21
¹⁶⁹ Yb	30,7 сут	0,18	5	0,2	51	1,6	48	1,5
¹⁷⁵ Yb	4,2 сут	1,38	46	9,3	460	93	431	87
¹⁷⁷ Lu	6,7 сут	0,69	25	10	246	102	230	96
¹⁸⁶ Re	90,6 ч	0,64	41	18	408	175	382	164
¹⁸⁸ Re	17 ч	2,06	124	17	1244	165	1167	155
¹⁹⁸ Au	2,69 сут	15,1	68	1,2	678	12	636	11
¹⁹⁹ Au	3,13 сут	3,04	49	4,5	490	45	460	43

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены данные о значениях допустимой активности РФП и мощности дозы от тела пациента для трех геометрий облучения, рас-

считанных на основании вышеописанного сценария. Все расчеты проводились на следующих расстояниях: R_1 — 1 м — расстояние от источника излучения до точки измерения для геометрии точечного изо-

тропного источника без поглощения; $R_2 = 1,15$ м и $R_3 = 1,15$ м — расстояния от поверхности тела пациента до точки измерения для геометрии точечного изотропного источника с учетом поглощения и геометрии цилиндрического источника соответственно. A_1 — значение активности при измерении в геометрии точечного источника без ослабления излучения; A_2 — значение активности в геометрии точечного источника с ослаблением излучения; A_3 — значение активности в геометрии цилиндрического источника.

Табл. 1 содержит данные, полученные для лиц, осуществляющих уход за пациентом после введения ему РФП (предел эффективной дозы 5 мЗв/год); табл. 2 — аналогичные данные для детей, контактирующих с пациентом, коллег и других лиц (предел эффективной дозы 1 мЗв/год).

Для определения допустимости амбулаторного режима применения терапевтических РФП были использованы литературные данные о реально применяемых в терапевтических целях активностях радионуклидов [13–37]. Если значение рассчитанной максимально допустимой активности превышает значение введенной активности, конкретизированной согласно литературным данным, амбулаторный режим является радиационно-безопасным для окружающих и поэтому становится клинически и экономически целесообразным.

Не все терапевтические радионуклиды, приведенные в табл. 1 и 2, уже используются непосредственно в клинической практике. Некоторые из них (^{47}Sc , ^{125}I , ^{169}Yb , ^{170}Tm , ^{175}Yb , ^{199}Au) находятся в стадии доклинических испытаний, проводимых на мелких лабораторных животных (мыши и крысы). В таких случаях значения терапевтических активностей пересчитывались на основании теории межвидового переноса доз с учетом массы и площади поверхности тела от животных к человеку по официальным рекомендациям, изложенным в справочном руководстве [38].

Данные для сравнения представлены в табл. 3, где $A_{\text{реал}}$ — значения реально вводимой активности РФП; $A_{\text{доп1}}$ и $A_{\text{доп2}}$ — расчетные значения допустимой активности для наиболее консервативной геометрии точечного изотропного источника излучения без поглощения для лиц, осуществляющих уход за пациентом (предел эффективной дозы 5 мЗв/год), а также для детей, коллег и др. (предел эффективной дозы 1 мЗв/год) соответственно.

Как можно видеть из табл. 3, выполнение курсов РНТ с использованием РФП на основе 13 из 17 представленных в работе β - γ -радионуклидов может осуществляться в амбулаторном режиме, т.к. значения реально вводимых активностей РФП ниже, чем соответствующие максимально допустимые значения, обеспечивающие радиационную безопас-

Таблица 3

Сравнительные данные реально вводимой терапевтической активности и расчетной допустимой активности РФП для геометрии точечного источника без поглощения

Радионуклид	$A_{\text{доп1}}$, ГБк	$A_{\text{доп2}}$, ГБк	$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
^{47}Sc	9,2	3,5	0,3–0,5	[10]
^{67}Cu	11	4,6	0,03–0,07	[11]
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	0,8	0,3	0,2–0,4	[12]
^{125}I	0,3	0,12	0,5–0,7	[13]
^{131}I	1,2	0,5	2,0–6,0	[14]
^{153}Sm	19	7,2	2,0–4,0	[12]
^{165}Dy	642	257	8,0–11,0	[15]
^{111}In	1,9	0,8	20–40	[16]
^{166}Ho	116	47	0,4–1,2	[17]
^{170}Tm	4,4	2,2	0,5–1,0	[18]
^{169}Yb	0,3	0,2	0,10–0,15	[19]
^{175}Yb	23	9,3	0,3–0,5	[20]
^{177}Lu	25	10	6,6–7,4	[21]
^{186}Re	44	18	1,3–3,0	[12]
^{188}Re	42	17	3,3–12,4	[12]
^{198}Au	3,1	1,2	2,4–3,6	[22]
^{199}Au	11	4,5	0,6–0,7	[23]

ность лиц населения, контактирующих с пациентом. Исключение составляют радионуклиды ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , применение которых в клинической практике требует необходимости соблюдения стационарного режима РНТ с пребыванием пациента в «активной» палате до момента, когда величина мощности дозы от тела пациента не достигнет безопасного значения, представленного для каждого из этих радионуклидов в табл. 3.

Однако для ^{131}I -йодида натрия госпитализация необходима только при лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, когда пациенту вводят активность 2–6 ГБк. Иначе обстоит ситуация при терапии гипертиреоза также с использованием ^{131}I . В этом случае значение введенной активности не превышает 0,6 ГБк, что меньше допустимой активности радионуклида. Следовательно, лечение таких больных возможно в амбулаторном режиме, и пациент после проведения курса РНТ может быть выписан из клиники с условием обязательного соблюдения полученных предписаний по временному ограничению его контакта с близкими. Полученные результаты расчетов для ^{131}I вполне согласуются с соответствующими рекомендациями МАГАТЭ (1,1 ГБк) и стран ЕС (0,8 ГБк) [3].

Что касается остальных радионуклидов из табл. 3, то вместо ^{111}In для мечения РФП, ранее используемых для лечения больных нейроэндокринными

опухолями, теперь используют ^{177}Lu , а при радиосиноэктомии вместо ^{198}Au применяют ^{90}Y -коллоид, т.е. радионуклиды с допустимостью амбулаторного режима использования. РФП с ^{125}I пока не могут выйти из стадии доклинических испытаний, и их клиническое применение рассматривается как мало перспективное.

Все приведенные в табл. 1–3 оценки получены исходя из ряда упрощающих допущений, приводящих к заведомому завышению уровней радиационного воздействия на контактирующих с пациентом лиц по следующим причинам:

1. В проведенных расчетах был использован стандартизованный сценарий облучения с избыточной консервативностью. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что по данным индивидуальной дозиметрии для родственников, проживающих совместно с больным и ухаживающих за ним после курса РНТ, реальные значения уровней облучения на 1–2 порядка ниже официально установленных пределов эффективной дозы 1 и 5 мЗв соответственно [2, 3, 6, 39].
2. Такой же вывод об избыточной консервативности следует сделать и относительно выбранных для расчетов геометрий облучения, за исключением, возможно, геометрии тканеэквивалентного цилиндрического фантома.
3. В расчетах не учитывалось биологическое выведение РФП из организма, которое также снижает уровни облучения лиц, постоянно контактирующих с больным. Данный эффект можно реально использовать для такого снижения, если больной после введения РФП и последующего дозиметрического контроля с результатом, препятствующим амбулаторному режиму, будет помещен в условия так называемого дневного стационара на 3–4 часа. Практика показывает, что за это время в среднем от 20 до 40 % от перорально или внутривенно введенной активности перейдет в мочевой пузырь, и после мочеиспускания такой больной может быть отпущен из отделения РНТ домой, конечно, при

положительном результате повторного дозиметрического контроля.

4. Больной должен быть снабжен письменной инструкцией по временному ограничению его контактов с другими лицами с учетом его семейных обстоятельств и жилищных условий. Такая индивидуальная инструкция составляется врачом-радиологом по результатам расчетов, выполненных медицинским физиком, в том числе и с использованием предложенной здесь методики расчетов и их результатов. Типовая форма подобной инструкции приведена в нормативном документе [40]. Проведение указанных расчетов по моделированию уровней облучения окружающих лиц особенно необходимо для тех радионуклидов, для которых в отечественных нормативных документах пока не установлены оперативные радиологические критерии по допустимости амбулаторного режима.

В табл. 4 приведены значения максимально допустимых и реальных активностей для РФП с «чистыми» β -излучающими радионуклидами, а в табл. 5 — то же самое для РФП, распадающихся с образованием радиоактивных дочерних радионуклидов, из которых первые шесть представляют собой α - β - γ -излучатели, а остальные два — β - γ -излучатели. В табл. 5 также приведены расчетные значения соответствующей мощности дозы облучения. Можно видеть, что для всех указанных в табл. 4 и 5 радионуклидов реальные активности меньше допустимых. Это позволяет отнести все РФП, меченные этими радионуклидами, к амбулаторно применяемым.

Последнее обстоятельство приобретает особую роль при проектировании системы очистки жидких радиоактивных отходов для отделений РНТ, поскольку отпадает необходимость проектирования и строительства отдельных линий и баков-накопителей специализации только для отходов с α -излучающими радионуклидами, у которых норматив по сбросу в хозяйственно-бытовую канализацию в 10 раз жестче, чем у β -излучателей [41].

Таблица 4

Расчет максимально допустимой активности «чистых» β -радионуклидов для трех геометрий облучения

Радионуклид	Период полураспада	A_1 , ГБк	A_2 , ГБк	A_3 , ГБк	$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
		$R_1 = 1 \text{ м}$	$R_2 = 1,15 \text{ м}$	$R_3 = 1,15 \text{ м}$		
^{32}P	14,3 сут	6,6	500	47	0,3–0,8	[32]
^{89}Sr	50,6 сут	2,4	18	17	0,15–0,2	[32]
^{90}Y	64,2 час	38	$2,9\text{E} + 3$	271	0,04–10	[33]
^{169}Er	9,4 сут	189	$1,4\text{E} + 4$	1350	0,3–0,4	[34]

Таблица 5

Максимально допустимая активность и мощность дозы 2 смешанных α - β - γ и 2 β - γ -радионуклидов для трех геометрий облучения в сравнении с реально вводимой активностью РФП

Радионуклид	Точечный источник без поглощения		Точечный источник с поглощением		Цилиндрический источник		$A_{\text{реал}}, \text{ГБк}$	Литературный источник
	$R_1 = 1\text{ м}$		$R_2 = 1,15\text{ м}$		$R_3 = 1,15\text{ м}$			
	$\dot{D}_1, \text{мкГр/ч}$	$A_1, \text{ГБк}$	$\dot{D}_2, \text{мкГр/ч}$	$A_2, \text{ГБк}$	$\dot{D}_3, \text{мкГр/ч}$	$A_3, \text{ГБк}$		
^{223}Ra	2,9	0,2	29	2,4	27	2,2	0,02	[27]
^{213}Bi	2,5E + 3	182	2,5E + 4	1,8E + 3	2,3E + 4	1,7E + 3	3,5	[29]
^{225}Ac	2	0,3	23	3,2	21	3	1,9E–3	[28]
^{211}At	368	92	3,7E + 3	922	3,4E + 3	860	1,4	[24]
^{212}Bi	1,8E + 3	133	1,8E + 4	1,3E + 3	1,7E + 4	1,2E + 3	3,7	[25]
^{211}Pb	1,7E + 3	242	1,7E + 4	2,4E + 3	1,6E + 4	2,2E + 3	2,3	[26]
^{103}Ru	5,8	0,08	58	0,8	54	0,7	0,05	[30]
^{115}Cd	68	1,2	684	12	640	11	0,7	[31]

Все указанные выше радионуклиды (19 β - γ -излучающих, 6 α - β - γ -излучающих и 4 β -излучающих) либо уже используются в клинической практике, либо находятся в стадии доклинических испытаний, и поэтому они были рассмотрены в данной работе. Однако в литературе обсуждаются возможности использования для РНТ и других радионуклидов, в том числе ^{73}Ga , ^{75}Se , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{113}Sn , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{117}Sb , ^{123}Sn , ^{131}Cs , ^{139}Ce , ^{141}Ce , ^{149}Eu , ^{167}Tm , ^{173}Tm , ^{195}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{197}Hg [42], но оценка их радиационно-гигиенических характеристик пока представляется преждевременной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523-09.
- ICRP. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. Recommendation of the ICRP Publication 94. // Annals of the ICRP, 2004, **34**, No. 2, 80 pp.
- IAEA Publication 1417. Release of Patients after Radionuclide Therapy. Safety Reports Series No. 63. IAEA, Vienna, 2009.
- Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников. // Радиационная гигиена, 2009, **2**, № 4, С. 5-9.
- Наркевич Б.Я., Зиновьева Н.П. Уровни облучения отдельных лиц из населения от пациентов с введенными радиофармпрепаратами. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002, **47**, № 1, С. 27-33.
- Шишканов Н.Г., Бакун Ю.М., Розиев Р.А. О радиационной безопасности отдельных лиц из населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиойодотерапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001, **46**, № 5, С. 34-46.
- Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Клепов А.Н., Лысак Ю.В. Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме. // Радиационная гигиена, 2014, № 2, С. 26-38.
- Consolidated Guidance about Materials Licensees. Rep. NUREG-1556: Nuclear Regulatory Commission. — Washington, DC, 2008, **9**, 28 pp.
- ICRU Report 57. Conversion Coefficients for Use in Radiological Protection against External Radiation. 1998, 137 pp.
- Гусев Н.Г., Ковалев Е.Е., Осанов Д.П., Попов В.И. Защита от излучения протяженных источников. — М.: Госатомиздат, 1961, 250 с.
- Машкович В.П., Кудрявцева А.В. Защита от ионизирующих излучений: справочник. — М.: Энергоатомиздат, 1995, 496 с.
- ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. // Annals of the ICRP, **38**, No. 3, P. 7-96.
- Neves M., Teixeira F.C., Antunes I. et al. Chemical and biological evaluation of ^{153}Sm and $^{46/47}\text{Sc}$ complexes of indazolebisphosphonates for targeted radiotherapy. // Appl. Radiat. Isotopes, 2011, **69**, No. 1, P. 80-84.
- Novak-Hofer I., Schubiger P.A. Copper-67 as a therapeutic nuclide for radimmunotherapy. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2002, **29**, No. 6, P. 821-830.
- Lewington V.J. Bone-seeking radionuclides for therapy. // J. Nucl. Med., 2005, **46**, No. 1, Suppl., P. 38S-47S.
- Fondell A. Two-step targeting for effective radionuclide therapy. Preclinical evaluation of ^{125}I -labelling anthracycline delivered by tumor targeting liposomes. Dis. Ph.D., Uppsala Univ., 2011.

17. Gerard S.K., Park H.M. ^{131}I dosimetry and thyroid stunning. // J. Nucl. Med., 2003, **44**, No. 12, P. 2039–2040.
18. Pinch C., Pilger A., Schwameis E. et al. Radiation synovectomy using ^{165}Dy ferric-hydroxide and oxidative DNA damage in patients with different types of arthritis. // J. Nucl. Med., 2000, **41**, No. 2, P. 250–257.
19. Valkema R., deJong M., Bakker W.H. et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [^{111}In -DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. // Seminars Nucl. Med., 2002, **32**, No. 2, P.110–122.
20. Giralt S., Bensinger W., Goodman N. et al. ^{166}Ho -DOTPM plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase 1/2 trials. // Blood, 2003, **102**, No. 7, P.2684–2691.
21. Das T., Chakraborty S., Sarma H.D. et al. ^{170}Tm -EDTMP: a potential cost-effective alternative $^{89}\text{SrCl}_2$ for bone pain palliation. // Nucl. Med. Biol., 2009, **36**, No. 5, P.561–568.
22. Ando A., Takeshita M., Ando I. et al. Study of subcellular distribution of ^{169}Yb and ^{111}In in tumor and liver. // Radioisotopes, 1977, **26**, No. 3, P. 169–174.
23. Chakraborty S., Das T., Banerjee Sh. et al. ^{175}Yb labeled hydroxyapatite: a potential agent for use in radiation synovectomy of small joints. // Nucl. Med. Biol., 2006, **33**, No. 4, P. 585–591.
24. Bakker W.H., Breeman N.A., Kwekkeboom D.J. et al. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy ^{177}Lu -[DOTA0,Tyr3]octreotate. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, **50**, No. 4, P. 265–271.
25. Kannan R., Zambre A., Chanda N. et al. Functionalized radioactive gold nanoparticles in tumor therapy. // Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2011, **4**, No. 1, P. 42–51.
26. Abrams P.G., Fritzberg A.R. Radioimmunotherapy of Cancer. — NY.: CRC Press, 2000, 416 pp.
27. Zalutsky M.R., Reardon D.A., Bigner D.D. Targeted α -particle radiotherapy with ^{211}At -labeled monoclonal antibodies. // Nucl. Med. Biol., 2007, **34**, No. 7, P. 779–785.
28. Miao Y., Hylarides M., Fisher D.R. et al. Melanoma therapy via peptide-targeted alpha-radiation. // Clin. Cancer Res., 2005, **11**, No.15, P. 5615–5621.
29. Yong K., Brechbiel M.W. Towards of ^{212}Pb as a clinical therapeutic; getting the lead in. // Dalton Trans., 2011, **40**, No. 23, P. 6068–6076.
30. Sartor O., Maalouf B.N., Hauck C.R., Macklis R.M. Targeted use of alpha particles: current status in cancer therapeutics. // Nucl. Med. Radiat. Ther., 2012, **3**, No. 4, 1000136.
31. Miederer M., Scheinberg D.A., McDevitt M.R. Realizing the potential of actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha-particle therapy application. // Adv. Drug Deliv. Rev., 2008, **60**, No. 12, P. 1371–1382.
32. Allen B.J. Systemic targeted alpha radiotherapy for cancer. // Радиационная онкология и ядерная медицина, 2013, № 2, С. 82–98.
33. Mukhopadhyay B., Mukhopadhyay K. Application of the carrier free radioisotopes of second transition series elements in the field of nuclear medicine. // J. Nucl. Med. Radiat. Ther., 2011, **2**, No. 2, 1000115.
34. Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D.K. et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. // J. Natl. Med. Assoc., 2007, **99**, No. 7, P. 785–794.
35. Kucuk O.N., Soydal C., Lacin S. et al. Selective intra-arterial radionuclide therapy with ^{90}Y microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. // World J. Surg. Oncol., 2011, **9**, No. 1, P. 86–96.
36. Rajendran J.G. Therapeutic Radioisotopes. // In: Nuclear Medicine Therapy. Ed. by J.F. Eary, W. Brenner. — NY, London: Informa Healthcare, 2007, 195 pp.
37. Ehrhardt G.I., Volkert W., Goekeler W.F., Kapsch D.N. A new Cd-115 leads to In-115m radionuclide generator. // J. Nucl. Med., 1983, **24**, No. 4, P. 342–352.
38. Хабриев П.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых форм фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005.
39. Lubin E. Definitive improvement in the approach to the treated patient as a radioactive source. // J. Nucl. Med., 2002, **43**, P. 364–365.
40. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. СанПиН 2.6.1.2368–08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, 74 с.
41. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10. (в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
42. Neves M., Kling A., Oliveira A. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates. // J. Radioanal. Nucl. Chem., 2005, **266**, No. 3, P. 377–384.

Поступила: 16.09.2014

Принята к публикации: 19.12.2014