DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-69-84

УДК 616-073.916:616-053.2

Актуальные проблемы ядерной медицины в педиатрии (обзор)

Крылов А.С.¹, Наркевич Б.Я.^{1,2}, Рыжков А.Д.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

² Ассоциация медицинских физиков России (АМФР), Москва

На основе опубликованных данных и собственного опыта проанализировано современное состояние и перспективы развития ядерной медицины в педиатрии. Кратко рассмотрены основные направления радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии у детей. Отмечено значение точного определения оптимальной величины активности, вводимого ребёнку радиофармпрепарата с учётом 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. Подчёркнута необходимость учёта риска возникновения радиационно-индуцированного канцерогенеза при ядерно-медицинских процедурах, вероятность которого у детей существенно выше по сравнению с КТ, ПЭТ у взрослых. Обсуждаются технологические и психологические особенности проведения указанных процедур у детей. Обоснована необходимость существенной переработки отечественных нормативных документов, регламентирующих использование средств и методов ядерной медицины в педиатрии.

Ключевые слова: ядерная медицина, ОФЭКТ, ПЭТ, дети, радиофармпрепараты, вводимая активность, лучевая нагрузка, радиационный риск, актуальные проблемы.

Введение

Как известно, ядерная медицина состоит из радионуклидной диагностики (РНД) *in vivo* и радионуклидной терапии (РНТ). Из-за более высокой радиочувствительности биологических тканей у детей по сравнению со взрослыми доза медицинского облучения в ядерной медицине представляет собой особую проблему для этого контингента. 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 из возможных стандарт медицинской помощи с доступными ресурсами в конкретных условиях при наименьшей лучевой нагрузке на организм пациента [2].

Цель настоящей работы – провести анализ методологии ядерной медицины в педиатрии, в том числе таких её аспектов, как оптимизация активности РФП, вводимых детям при РНД и РНТ, повышение точности определения лучевой нагрузки на детский организм и рисков возникновения радиационно-индуцированных повреждений, прежде всего, злокачественных опухолей, а также рассмотрение технологической специфики проведения ядерно-медицинских процедур у детей по сравнению со взрослыми.

Основные направления педиатрической ядерной медицины

По опубликованным данным, примерно 90% РНД-исследований у детей посвящены неонкологическим заболеваниям, и почти половина из них приходится на исследования органов мочевыделительной системы [5, 6]. Сцинтиграфия костей является второй наиболее распростра-

Крылов А.С. – зав. лаб., к.м.н.; Наркевич Б.Я.* – науч. консультант, д.т.н., проф., президент АМФР; Рыжков А.Д. – вед. науч. сотр., д.м.н. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

*Контакты: 115478, Москва, Каширское ш., 24. Тел.: +7(903) 976-42-26; e-mail: narvik@yandex.ru.

нённой процедурой [7]. Гибридные исследования, в том числе однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), и позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяют улучшить специфичность и, тем самым, повысить точность диагностики. Дополнительное облучение от КТ является важным фактором, 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 распространённых методов визуализации в онкопедиатрии. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всё чаще используется у пациентов с онкологическими заболеваниями, и 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, всё чаще используются в педиатрической ядерной медицине, но не так часто, как у взрослых.

По сравнению с РНД существенно меньше круг заболеваний у детей, при которых показано проведение РНТ [9, 10]. Нейробластома – самая распространённая 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 нейроаминов 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, но это самая частая опухоль эндокринных желез у детей и подростков. Лечение включает радиойодотерапию [14].

Оптимизация активности радиофармпрепарата

В соответствии с основной концепцией медицинского облучения [2, 3], величина активности введённого в организм РФП является решающим фактором, который обуславливает диагностическую информативность изображений в РНД, а также запланированный лечебный эффект в РНТ при минимально возможном уровне облучения пациента. 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. 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.

Оптимизировать величину активности вводимого РФП в строгом смысле этого понятия не удаётся вследствие принципиальной невозможности точного определения индивидуальной функции удержания диагностического РФП в организме конкретного пациента. Для решения этой проблемы была предложена концепция референсных диагностических уровней [2, 15]. Указан-

ные 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. 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.

До сравнительно недавнего времени в различных странах существовал существенный разрыв в назначении активностей РФП при назначении РНД-исследований детям [5, 6]. 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 ребёнка, а не по массе его тела.

Летом 2012 г. 13 международных организаций, в том числе ВОЗ, МАГАТЭ и Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM), приняли 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 всём 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. Был сделан вывод, что 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 всём мире используются 3 основных руководства по расчётам вводимой активности детям:

- 1) консенсус по руководящим принципам ядерной медицины в Северной Америке 2010 г. [19],
- 2) карта дозировки Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) [20],
- 3) руководящие принципы Японского общества ядерной медицины (JSNM) [21].

В рамках проекта NMGI пока ещё не удалось добиться полного согласования рекомендаций, хотя частичная гармонизация между европейскими и американскими подходами уже была проведена [22]. Для удобства практического использования действующих в настоящее время рекомендаций алгоритмы расчётов активности были оформлены в виде доступных через сеть Интернет автоматических калькуляторов, позволяя быстро рассчитать вводимую активность для 34 значений массы тела ребёнка в 50 различных РНД-исследованиях в соответствии с рекомендациями EANM [23] и для любой массы тела ребёнка 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 ребёнка. 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 ребёнка; 2) для приведённой в МУ [17]

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

В существенно менее продвинутом состоянии находится проблема обоснования вводимых активностей терапевтических РФП. В целом ряде работ по РНТ детей приводятся только ориентирующие рекомендации по выбору активности в виде её достаточно широких диапазонов, оставляя определение её 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. Исторически первой технологией такого планирования стало введение пациенту диагностической активности терапевтического РФП, определение функции удержания этого РФП в организме данного пациента с последующим расчётом терапевтической активности того же РФП. Однако эта технология пригодна только для ограниченного числа терапевтических РФП, поскольку они, как правило, являются мощными только бета- и/или альфа-излучателями, но обладают слабым выходом гамма-излучения, пригодным для визуализации распределения РФП в организме. Единственным исключением является радионуклид ^{131}I со значительной эмиссией гамма-квантов, но он пригоден для мечения сравнительно небольшого числа терапевтических препаратов.

С появлением в ядерной медицине тераностики (тера... – терапия, ...ностика – диагностика) удалось снять практически все указанные ограничения. Тераностика основана на использовании одного и того же биоэквивалентного нерадиоактивного лиганда, 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. В качестве примеров можно привести тераностические пары $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -DOTATATE, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -SARTATE, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -изотония [25]. Разработаны тераностические пары для радиоиммунотерапии опухолей головного мозга на основе моноклональных антител (бевацизумаб) [25].

В качестве одного из возможных подходов к решению сложной задачи дозиметрического планирования РНТ для тераностической пары $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ была предложена методика, основанная на определении в абсолютных единицах активности меченного ^{123}I диагностического РФП, накопленного в опухолевом очаге [26]. Методика основана на сцинтиграфии шприца с содержащейся в нём 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 успешно апробирована при сцинтиграфическом исследовании с инъекцией 30 МБк ^{123}I -MIBG младенцу с нейробластомой [27].

Определение лучевой нагрузки

В настоящее время разработана и широко используется система расчётного определения лучевых нагрузок на взрослых и детей, основанная на математическом аппарате так называемого MIRD-формализма. Она основана на вычислении органных и эффективных 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 введённого РФП. Её 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 [28-31], частично продублированных в отечественных методических рекомендациях [17].

Основным достоинством такого подхода является удобство его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введённого 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 ещё не получено. Этого удалось достигнуть за счёт 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 [32].

Однако другой, физиологический сомножитель определяется путём 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.

За последнее время появилась ещё 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 патологических процессов, так и для оценки эффективности проводимого лечения и выявления рецидивов, в том числе и при РНТ. При таких исследованиях внутреннее облучение пациента от введённого 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 [33]. 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 расчёту соответствующих значений эффективной дозы, в том числе и для детей [34, 35].

Радиационный риск и эффективная доза

Канцерогенный эффект радиации проявляется по прошествии минимального латентного периода, составляющего от 2 до 10 лет для разных видов солидного 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 лиц, которым в детстве многократно проводили высокодозную диагностическую КТ [36]. Эти данные послужили причиной повышения внимания к обоснованности назначения и проведения процедур лучевой диагностики и ядерной медицины как у взрослых, так и у детей.

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 [37]. Особенно важно снижение РР при РНД-исследованиях детей, поскольку, чем меньше возраст пациента, 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 ребёнка и 10-летнего ребёнка 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.

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. Поэтому для них угроза 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 [38].

При дозиметрическом планировании РНТ было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миело- и нефротоксичности, которые могут стать препятствием для проведения дальнейших курсов РНТ. 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 от индивидуальной радиочувствительности критических органов и общего состояния организма больного.

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 [39]. Модель МКРЗ является базой для отечественных методических рекомендаций МУ 2.6.1.0098-15 по определению такого же РР [40]. Однако эти рекомендации не позволяют точно оценивать РР для детей, поскольку расчёт можно проводить только для единственной возрастной категории – моложе 18 лет.

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 всё 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 [41], так и у взрослых [42]. Для РНТ пока получены лишь ретроспективные оценки уже состоявшегося радиационно-индуцированного канцерогенеза при радиойодтерапии рака щитовидной железы [43] и гипертиреоза у взрослых и детей [44], 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 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 формуле:

$$E = \sum_T w_T H_T,$$

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 жёсткой критике, в которой главными аргументами являются 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. [45]. Было показано, что совокупное действие всех этих факторов приводит к неопределённости $\pm 50\%$ 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 [46].

В качестве альтернативы концепции эффективной дозы была предложена концепция эффективного риска, позволяющая устранить большинство из перечисленных выше недостатков [47]. Вместо вычисления эффективной дозы E предлагается в рамках новой концепции рассчитывать эффективный риск возникновения радиационно-индуцированных опухолей R , так же как взвешенную сумму органных эквивалентных доз, но в которой вместо тканевых коэффициентов w_T предлагается использовать парциальные значения РР канцерогенеза для каждого из критических органов:

$$R = \sum_T r_T H_T,$$

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 [47] в соответствии с рекомендациями BEIR-VII (NRC, 2005) [48].

Однако пока этот подход не нашёл применения в клинической практике медицинского облучения и остаётся предметом оживлённых дискуссий.

Методическое обеспечение ядерно-медицинских процедур у детей

В современных публикациях всё чаще обращается внимание на существенно более высокую радиочувствительность у детей по сравнению со взрослыми. При этом подчёркивается, что основной мерой обеспечения РБ ребёнка при назначении ему той или иной ядерно-медицинской процедуры является не только наличие клинических показаний к её проведению, но и отсутствие альтернативных процедур без использования источников ионизирующих излучений, обеспечивающих такую же диагностическую и/или терапевтическую эффективность.

Если ядерно-медицинская процедура назначена клинически обоснованно, то необходимо решить следующий методический вопрос – получить согласие пациента на её проведение. Как известно, некоторые пациенты в той или иной степени проявляют синдром радиофобии по отношению к процедурам с использованием диагностических и терапевтических РФП. 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 ребёнка, который боится уколов и не может долго лежать в неподвижном состоянии при исследовании, так и родителей ребёнка. В эмоционально-психологическом плане убеждение родителей часто представляет собой настолько сложную задачу, что её решению посвящены некоторые публикации [21, 49]. В частности, в работе Kasraie et al. предложено 12 «стратегий» общения с родителями [49]. Среди них следует выделить:

- Объяснение пользы для улучшения здоровья ребёнка при проведении ядерно-медицинской процедуры. Устное объяснение нужно проводить в доброжелательной тональности без негативных аргументов и, тем более, без запугивания.
- 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 [39].
- 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 ребёнка с уровнем естественного радиационного фона.

При получении согласия родителей на проведение процедуры следует их проинструктировать о необходимости подготовки ребёнка к ней. Боязнь укола у ребёнка лучше преодолевать путём отвлечения его внимания какой-либо игрушкой, либо путём втягивания ребёнка в беседу, задавая ему интересные для него вопросы. Если предполагается внутривенное введение седативных средств, то целесообразно обеспечить свободный доступ к венозному сосуду путём постановки катетера. Поскольку объём внутривенно вводимого РФП, как правило, невелик, необходимо развести оставшийся внутри шприца РФП в небольшом объёме физиологического раствора и снова повторить инъекцию.

Очень важно держать детей в полной неподвижности во время обследования, для чего необходимо использовать доступные способы иммобилизации. Если этого не происходит, то целесообразно использовать мягкие (для младенцев), либо жёсткие (для школьников) застёжки-липучки, либо эластичные бинты разной ширины, но без чрезмерного давления на конечности. Для младенцев и детей младшего возраста механическая иммобилизация может оказаться неэффективной, и поэтому лучше заранее запланировать седативную премедикацию.

В процессе обследования персонал должен следить за ребёнком на предмет угнетения дыхания.

Важным вопросом является предварительное мочеиспускание непосредственно перед исследованием с целью исключения наложения изображения мочевого пузыря с радиоактивным содержимым на изображения находящихся в той же области тела других анатомических структур.

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.

Заключение

Радионуклидная диагностика в педиатрии позволяет получать уникальную диагностическую информацию, недоступную при использовании других средств и методов медицинской визуализации. Оптимизация активности вводимого в детский организм диагностического РФП должна быть строго индивидуализированной с учётом типа РФП, протокола исследований и массы тела ребёнка, однако отечественный нормативный документ МУ 2.6.1.3151-13 по расчёту активности вводимых РФП не отвечает критерию индивидуализации для детей, в связи с чем требуется его доработка.

Радионуклидная терапия в педиатрии при наличии клинических показаний стала безальтернативным методом лечения, особенно при гипертиреозе и при запущенных стадиях опухолевых процессов.

К настоящему времени разработана простая методика определения лучевой нагрузки на взрослых и детей четырёх возрастных категорий, представленная в отечественных и международных рекомендациях. Однако данная методика расчёта эффективной дозы от внутреннего облучения требует уточнения и поэтому нуждается в доработке с учётом протокола исследования и массы тела ребёнка.

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

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 ребёнка. Конкретные расчёты РР для детей целесообразно проводить с использованием автоматического калькулятора [39], тогда как отечественный нормативный документ МУ 2.6.1.0098-15 для расчёта РР нуждается в доработке. 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.

Проведение ядерно-медицинских процедур детям имеет ряд технологических и психологических особенностей, которые должны быть надёжно освоены персоналом при его профессиональной подготовке [50].

Литература

1. Радиационная защита в медицине. Публикация 105 МКРЗ: пер. с англ. А.В. Федорова /под ред. Д. Валентина. СПб, 2011. 66 с.
2. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA Safety Standards Series No. SSG-46. Vienna: IAEA, 2018. 340 p.
3. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
4. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010). Санитарные правила и нормативы. СП 2.6.1.2612-10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 83 с.
5. **Fahey F.H., Bom H.H.-S., Chiti A., Choi Y.Y., Huang G., Lassmann M., Laurin N., Mut F., Nuñez-Miller R., O'Keeffe D., Pradhan P., Scott A.M., Song S., Soni N., Uchiyama M., Vargas L.** 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. V. 56, N 4. P. 646-651.
6. **Fahey F.H., Bom H.H.-S., Chiti A., Choi Y.Y., Huang G., Lassmann M., Laurin N., Mut F., Nuñez-Miller R., O'Keeffe D., Pradhan P., Scott A.M., Song S., Soni N., Uchiyama M., Vargas L.** 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. V. 57, N 7. P. 1148-1157.
7. **Ayres K.L., Spottswood S.E., Delbeke D., Price R., Hodges P.K., Wang L., Martin W.H.** Dose optimization of the administered activity in pediatric bone scintigraphy: validation of the North American Consensus Guidelines //J. Nucl. Med. 2015. V. 56, N 9. P. 1391-1394.
8. **Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., Комановская Д.А., Билик М.Е., Крылов А.С., Рыжов С.А.** Оценка радиационных рисков при проведении ОФЭКТ/КТ костей скелета //Медицинская физика. 2019. Т. 83, № 3. С. 66-74.
9. **Schmidt M., Baum R.P., Simon T., Howman-Giles R.** Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy //Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. V. 54, N 4. P. 411-428.
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 13.10.2021).
11. **Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J.** MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy //Radiographics. 2016. V. 36, N 1. P. 258-278.
12. **Gains J.E., Bomanji J.B., Fersht N.L., Sullivan T., D'Souza D., Sullivan K.P., Aldridge M., Waddington W., Gaze M.N.** ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma //J. Nucl. Med. 2011. V. 52, N 7. P. 1041-1047.
13. **Pizzoferro M., Cassano B., Altini C., Cacchione A., Cefalo M.G., Cannatà V., Garganese M.C.** Imaging post-¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy in a child with advanced progressive somatostatin-receptor-positive medulloblastoma //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021. V. 48, N 3. P. 937-939. 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. V. 22. P. 3079-3085.
15. ICRP, 2017. Diagnostic reference levels in medical imaging. ICRP Publication 135 //Ann. ICRP. 2017. V. 46, N 1. P. 1-144.

16. Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40. Vienna: IAEA, 2005. 124 p.
17. МУ 2.6.1.3151-13. Оценка и учёт эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 36 с.
18. МУ 2.6.1.1798-03. Оценка, учёт и контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. Методические указания. М.: Федеральный центр гос-санэпиднадзора Минздрава России, 2004. 27 с.
19. **Treves S.T., Parisi M.T., Gelfand M.J.** Pediatric radiopharmaceutical doses: new guidelines //Radiology. 2011. V. 261, N 2. P. 347-349.
20. **Lassmann M., Biassoni M., Monsieurs M., Franzius C., Jacobs F.** The new EANM paediatric dosage card //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. V. 34, N 5. P. 796-798.
21. **Koizumi K., Masaki H., Matsuda H., Uchiyama M., Okuno M., Oguma E., Onuma H., Kanegawa K., Kanaya Sh., Kamiyama H., Karasawa K., Kitamura M., Kida T., Kono T., Kondo Ch., Sasaki M., Terada H., Nakanishi A., Hashimoto T., Hiroshi Hataya, Hamano S.-i., Hirono K., Fujita Yu., Hoshino K., Yano M., Watanabe S.** 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. V. 28, N 5. P. 498-503.
22. **Lassmann M., Treves S.T.** 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. V. 41, N 5. P. 1036-1041.
23. Dosage calculator. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/> (дата обращения 18.09.2020).
24. Pediatric injected activity tool. Version: 1.04; 13-Nov-2016 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.snmim.org/clinicalpractice/pediatrictool.aspx> (дата обращения 13.10.2021).
25. **Cimini A., Ricci M., Chiaravalloti A., Filippi L., Schillaci O.** Theragnostic aspects and radioimmunotherapy in pediatric tumors //Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21, N 11. P. 3849.
26. **Лысак Ю.В., Климанов В.А., Наркевич Б.Я.** Количественная сцинтиграфия для контроля доз внутреннего облучения патологических очагов при радионуклидной терапии //Медицинская физика. 2016. Т. 72, № 4, С. 63-71.
27. **Лысак Ю.В., Гончаров М.О., Наркевич Б.Я., Ширяев С.В.** Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62, № 1. С. 49-55.
28. ICRP, 1987. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53 //Ann. ICRP. 1987. V. 18, N 1-4. P. 1-377.
29. ICRP, 1998. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. ICRP Publication 80 //Ann. ICRP. 1998. V. 28, N 3. P. 1-126.
30. ICRP, 2008. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106 //Ann. ICRP. 2008. V. 38, N 1-2. P. 1-197.
31. ICRP, 2015. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A compendium of current information related to frequently used substances. ICRP Publication 128 //Ann. ICRP. 2015. V. 44, N 2S. P. 1-321.
32. ICRP, 2009. Adult reference computational phantoms. ICRP Publication 110 //Ann. ICRP. 2009. V. 39, N 2. P. 1-165.
33. **Chawla S.C., Federman N., Zhang D., Nagata K., Nuthakki S., McNitt-Gray M., Boechat M.I.** Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review //Pediatr. Radiol. 2010. V. 40, N 5. P. 681-686.

34. **Vassileva J., Rehani M.** Patient grouping for dose surveys and establishment of diagnostic reference levels in paediatric computed tomography //Radiat. Prot. Dosim. 2015. V. 165, N 1-4. P. 81-85.
35. Radiation Protection N 185. European guidelines on diagnostic reference levels for paediatric imaging. Luxembourg, 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiruoXI3_rrAhWIIYsKHUVCC6gQFjADegQI-AxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.kinder-radiologie.org%2Fmedia%2Fdocument%2F19202%2FRP-185-Ped-DRLs.pdf&usq=AOvVaw1VnuPn3cOq9KS_RkACXXy9 (дата обращения 18.09.2020).
36. **Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee Ch., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M., Rajaraman P., Craft A.W., Parker L., de González A.B.** Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study //Lancet. 2012. V. 380, N 9840. P. 499-505.
37. Communicating radiation risks in pediatric imaging: Information to support health care discussions about benefit and risk. WHO, 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205033> (дата обращения 13.10.2021).
38. ICRP, 2019. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. ICRP Publication 140 //Ann. ICRP. 2019. V. 48, N 1. P. 1-102.
39. Risk Calculator. [Электронный ресурс]. URL: https://www.xrayrisk.com/calculator/select_study.php?id=35 (дата обращения 18.09.2020).
40. МР 2.6.1.0098-15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 42 с.
41. **Alessio A.M., Kinahan P.E., Manchanda V., Ghioni V., Aldape L., Parisi M.T.** Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols //J. Nucl. Med. 2009. V. 50, N 10. P. 1570-1578.
42. **Huang B., Wai-Ming M., Khong P.-L.** Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk //Radiology. 2009. V. 251, N 1. P. 166-174.
43. **Iyer N.G., Morris L.G.T., Tuttle R.M., Shaha A.R., Ganly I.** Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T₁N₀) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy //Cancer. 2011. V. 117, N 19. P. 4439-4446.
44. **Hieu T.T., Russell A.W., Cuneo R., Clark J., Kron T., Hall P., Doi S.A.R.** Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis //Endocr. Relat. Cancer. 2012. V. 19, N 5. P. 645-655.
45. **Fisher D.R., Fahey F.H.** Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment //Health Phys. 2017. V. 113, N 2. P. 102-109.
46. **Martin C.J.** Effective dose: practice, purpose and pitfalls for nuclear medicine //J. Radiol. Prot. 2011. V. 31, N 2. P. 205-219.
47. **Brenner D.J.** We can do better than effective dose for estimating or comparing low-dose radiation risk //Ann. ICRP. 2012. V. 41, N 3/4. P. 124-128.
48. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. 422 p.
49. **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. V. 15, N 5. P. 809-817.
50. **Veitch T.A.** Pediatric nuclear medicine. Part I: Developmental cues //J. Nucl. Med. Technol. 2000. V. 28, N 1. P. 3-7.

Actual problems of nuclear medicine in pediatrics (review)

Krylov A.S.¹, Narkevich B.Ya.^{1,2}, Ryzhkov A.D.¹

¹ N.N. Blokhin NMRCO, Moscow;

² Association of Medical Physicists of Russia (AMPR), Moscow

On the basis of literature data and personal experience, the current state and prospects for the development of nuclear medicine in pediatrics are analyzed. 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, taking into account his body weight and the study protocol, was noted. A tendency for 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 take into account the risk of radiation-induced carcinogenesis in nuclear medical procedures, the probability 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 substantial 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, PET, children, radiopharmaceuticals, injected activity, radiation exposure, radiation risk, urgent problems.

References

1. ICRP, 2007. Radiation protection in medicine. ICRP Publication 105. *Ann. ICRP*, 2007, vol. 37, no. 6, pp. 1-66.
2. *Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation*. IAEA Safety Standards Series No. SSG-46. Vienna, IAEA, 2018. 340 p.
3. Radiation safety standards (NRB-99/2009). Sanitary rules and regulations. SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 100 p. (In Russian).
4. Basic sanitary rules for ensuring radiation safety (OSPORB-99/2010). Sanitary rules and regulations. SP 2.6.1.2612-10. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2010. 83 p. (In Russian).
5. Fahey F.H., Bom H.H.-S., Chiti A., Choi Y.Y., Huang G., Lassmann M., Laurin N., Mut F., Nuñez-Miller R., O'Keeffe D., Pradhan P., Scott A.M., Song S., Soni N., Uchiyama M., Vargas L. 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, vol. 56, no. 4, pp. 646-651.
6. Fahey F.H., Bom H.H.-S., Chiti A., Choi Y.Y., Huang G., Lassmann M., Laurin N., Mut F., Nuñez-Miller R., O'Keeffe D., Pradhan P., Scott A.M., Song S., Soni N., Uchiyama M., Vargas L. 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, vol. 57, no. 7, pp. 1148-1157.
7. Ayres K.L., Spottswood S.E., Delbeke D., Price R., Hodges P.K., Wang L., Martin W.H. Dose optimization of the administered activity in pediatric bone scintigraphy: validation of the North American Consensus Guidelines. *J. Nucl. Med.*, 2015, vol. 56, no. 9, pp. 1391-1394.

Krylov A.S. – Head of Lab., C. Sc. Med.; Narkevich B.Ya.* – Scientific Adviser, D. Sc. Tech., Prof., AMPR President; Ryzhkov A.D. – Leading Researcher, MD. N.N. Blokhin NMRCO.

*Contacts: 24 Kashirskoe sh., Moscow, Russia, 115478. Tel.: +7(903) 976-42-26; e-mail: narvik@yandex.ru.

8. **Narkevich B.Ya., Ryzhkov A.D., Komanovskaya D.A., Bilik M.E., Krylov A.S., Ryzhov S.A.** Estimation of radiation risks in SPECT/CT of skelet bones. *Meditinskaya fizika – Medical Physics*, 2019, vol. 83, no. 3, pp. 66-74. (In Russian).
9. **Schmidt M., Baum R.P., Simon T., Howman-Giles R.** Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, vol. 54, no. 4, pp. 411-428.
10. **Kwatra N.** Nuclear Medicine Therapy in Pediatric Oncology. SPR Postgraduate Course April 28, 2015. Available at: <https://www.pedrad.org/LinkClick.aspx?fileticket=nNgGqxxMCKA%3D&portalid=5> (Accessed 13.10.2021).
11. **Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J.** MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. *Radiographics*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 258-278.
12. **Gains J.E., Bomanji J.B., Fersht N.L., Sullivan T., D'Souza D., Sullivan K.P., Aldridge M., Waddington W., Gaze M.N.** ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J. Nucl. Med.*, 2011, vol. 52, no. 7, pp. 1041-1047.
13. **Pizzoferrero M., Cassano B., Altini C., Cacchione A., Cefalo M.G., Cannatà V., Garganese M.C.** Imaging post-¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy in a child with advanced progressive somatostatin-receptor-positive medulloblastoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2021, vol. 48, no. 3, pp. 937-939. 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, vol. 22, pp. 3079-3085.
15. ICRP, 2017. Diagnostic reference levels in medical imaging. ICRP Publication 135. *Ann. ICRP*, 2017, vol. 46, no. 1, pp. 1-144.
16. *Applying radiation safety standards in nuclear medicine*. Safety Reports Series No. 40. IAEA, Vienna, 2005. 124 p.
17. MU 2.6.1.3151-13. Evaluation and accounting of effective doses in patients during radionuclide diagnostic studies. Guidelines. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014. 36 p. (In Russian).
18. MU 2.6.1.1798-03. The estimation and control of effective doses in the course of radionuclide diagnostic investigation. Guidelines. Moscow, Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004. 27 p. (In Russian).
19. **Treves S.T., Parisi M.T., Gelfand M.J.** Pediatric radiopharmaceutical doses: new guidelines. *Radiology*, 2011, vol. 261, no. 2, pp. 347-349.
20. **Lassmann M., Biassoni M., Monsieurs M., Franzius C., Jacobs F.** The new EANM paediatric dosage card. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, vol. 34, no. 5, pp. 796-798.
21. **Koizumi K., Masaki H., Matsuda H., Uchiyama M., Okuno M., Oguma E., Onuma H., Kanegawa K., Kanaya Sh., Kamiyama H., Karasawa K., Kitamura M., Kida T., Kono T., Kondo Ch., Sasaki M., Terada H., Nakanishi A., Hashimoto T., Hiroshi Hataya, Hamano S.-i., Hirono K., Fujita Yu., Hoshino K., Yano M., Watanabe S.** 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, vol. 28, no. 5, pp. 498-503.
22. **Lassmann M., Treves S.T.** 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, vol. 41, no. 5, pp. 1036-1041.
23. *Dosage calculator*. Available at: <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/> (Accessed 18.09.2020).
24. *Pediatric injected activity tool*. Version: 1.04; 13-Nov-2016 Available at: <http://www.snmni.org/clinicalpractice/pediatrictool.aspx> (Accessed 13.10.2021).

25. **Cimini A., Ricci M., Chiaravalloti A., Filippi L., Schillaci O.** Theragnostic aspects and radioimmunotherapy in pediatric tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 11, p. 3849.
26. **Lysak S.E., Klimanov V.A., Narkevich B.Ya.** Quantitative scintigraphy to control doses of internal exposure to pathological foci during radionuclide therapy. *Meditsinskaya fizika – Medical Physics*, 2016, vol. 72, no. 4, pp. 63-71. (In Russian).
27. **Lysak S.E., Goncharov M.O., Narkevich B.Ya., Shiryayev S.V.** Application of the Monte Carlo method to improve the accuracy of dosimetric planning of radionuclide therapy. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 49-55. (In Russian).
28. ICRP, 1987. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. *Ann. ICRP*, 1987, vol. 18, no. 1-4, pp. 1-377.
29. ICRP, 1998. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. ICRP Publication 80. *Ann. ICRP*, 1998, vol. 28, no. 3, pp. 1-126.
30. ICRP, 2008. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. *Ann. ICRP*, 2008, vol. 38, no. 1-2, pp. 1-197.
31. ICRP, 2015. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A compendium of current information related to frequently used substances. ICRP Publication 128. *Ann. ICRP*, 2015, vol. 44, no. 2S, pp. 1-321.
32. ICRP, 2009. Adult reference computational phantoms. ICRP Publication 110. *Ann. ICRP*, 2009, vol. 39, no. 2, pp. 1-165.
33. **Chawla S.C., Federman N., Zhang D., Nagata K., Nuthakki S., McNitt-Gray M., Boechat M.I.** Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr. Radiol.*, 2010, vol. 40, no. 5, pp. 681-686.
34. **Vassileva J., Rehani M.** Patient grouping for dose surveys and establishment of diagnostic reference levels in paediatric computed tomography. *Radiat. Prot. Dosim.*, 2015, vol. 165, no. 1-4, pp. 81-85.
35. Radiation Protection N 185. European guidelines on diagnostic reference levels for paediatric imaging. Luxembourg, 2018. Available at: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiruoXI3_rrAhWIIYsKHUVCC6gQFjADegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.kinder-radiologie.org%2Fmedia%2Fdocument%2F19202%2FRP-185-Ped-DRLs.pdf&usg=AOvVaw1VnuPn3cOq9KS_RkACXXy9 (Accessed 13.10.2021).
36. **Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee Ch., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M., Rajaraman P., Craft A.W., Parker L., de González A.B.** Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9840, pp. 499-505.
37. Communicating radiation risks in pediatric imaging: Information to support health care discussions about benefit and risk. WHO, 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205033> (Accessed 13.10.2021).
38. ICRP, 2019. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. ICRP Publication 140. *Ann. ICRP*, 2019, vol. 48, no. 1, pp. 1-102.
39. Risk Calculator. Available at: https://www.xrayrisk.com/calculator/select_study.php?id=35 (Accessed 13.10.2021).
40. MR 2.6.1.0098-15. Assessment of radiation risk in patients during X-ray studies. Guidelines. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2015. 42 p. (In Russian).
41. **Alessio A.M., Kinahan P.E., Manchanda V., Ghioni V., Aldape L., Parisi M.T.** Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. *J. Nucl. Med.*, 2009, vol. 50, no. 10, pp. 1570-1578.
42. **Huang B., Wai-Ming M., Khong P.-L.** Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*, 2009, vol. 251, no. 1, pp. 166-174.

43. **Iyer N.G., Morris L.G.T., Tuttle R.M., Shaha A.R., Ganly I.** Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T₁N₀) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*, 2011, vol. 117, no. 19, pp. 4439-4446.
44. **Hieu T.T., Russell A.W., Cuneo R., Clark J., Kron T., Hall P., Doi S.A.R.** Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr. Relat. Cancer*, 2012, vol. 19, no. 5, pp. 645-655.
45. **Fisher D.R., Fahey F.H.** Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment. *Health Phys.*, 2017, vol. 113, no. 2, pp. 102-109.
46. **Martin C.J.** Effective dose: practice, purpose and pitfalls for nuclear medicine. *J. Radiol. Prot.*, 2011, vol. 31, no. 2, pp. 205-219.
47. **Brenner D.J.** We can do better than effective dose for estimating or comparing low-dose radiation risk. *Ann. ICRP*, 2012, vol. 41, no. 3/4, pp. 124-128.
48. *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2.* Washington, DC, The National Academies Press, 2006. 422 p.
49. **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, vol. 15, no. 5, pp. 809-817.
50. **Veitch T.A.** Pediatric nuclear medicine. Part I: Developmental cues. *J. Nucl. Med. Technol.*, 2000, vol. 28, no. 1, pp. 3-7.