

Химиотерапия: возможные риски при обращении с противоопухолевыми препаратами

Л.Г. Соленова, М.Г. Якубовская

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Лия Геннадьевна Соленова lsolenova@mail.ru

В России многочисленные контингенты работников, занятых в сфере здравоохранения, могут подвергаться воздействию противоопухолевых препаратов, многие из которых являются канцерогенными. Загрязнение рабочей среды медицинских работников лекарственными противоопухолевыми препаратами связано с функционированием всей внутрибольничной системы от этапа их доставки до утилизации медицинских отходов. Это подтверждается данными мониторинга загрязнения химиопрепаратами внутрибольничной среды с использованием современных методов анализа, выполненного в разных странах. Результат ежедневной и многолетней профессиональной экспозиции медицинского персонала к химиопрепаратам может реализоваться в виде цитотоксических эффектов, нарушения репродуктивной функции и повышения онкологического риска. Показано увеличение риска врожденных пороков развития у детей, спонтанных аборт у работниц при профессиональной экспозиции к цитостатикам. По данным эпидемиологических исследований, у женского персонала, имевшего контакт с этими препаратами, чаще наблюдалось повышение риска возникновения рака молочной железы и других злокачественных новообразований. Об этом также свидетельствуют данные онкологической заболеваемости фармацевтов и лабораторных работников с возможной профессиональной экспозицией к химиопрепаратам. В России необходимы контроль онкологической заболеваемости у медицинских работников и мониторинг загрязнения химиопрепаратами рабочей среды на постоянной основе, так как проецировать оценки, полученные в других странах, на производственные условия, имеющие место в отечественных онкологических учреждениях, неправомерно. Данные биологического и эпидемиологического мониторинга должны стать основой эффективной профилактики возможных рисков здоровью лиц, работающих с противоопухолевыми препаратами в нашей стране.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, профессиональная экспозиция, профессиональные группы, репродуктивные нарушения, онкологический риск, мониторинг

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20

Chemotherapy: some potential risks under antineoplastic drugs handling

L.G. Solenova, M.G. Yakubovskaya

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

There is a large number of healthcare workers who may be exposed to anticancer drugs in different healthcare settings in Russia. Contamination of working environment, throughout the hospital medication system from hospital pharmacy to medical waste facilities, is found in a number of studies. Monitoring of the environmental contamination with these drugs was performed by different methods in various countries. Daily uptake of the anticancer drugs by the personnel exposed for many years may be realized in reproductive impairments and increased cancer risk. The female healthcare workers who handle antineoplastic drugs showed a greater risk of birth defects in offspring, spontaneous abortions, breast cancer and a number of other cancer site revealed by epidemiological methods. Data on the cancer incidence of pharmacists and laboratory workers potentially exposed to the cytostatic drugs are provided. In Russia, the monitoring of occupational cytostatic exposure is required as it would not be correct to apply data obtained in other countries to the Russian conditions. The data for biological and epidemiological monitoring are considered as the background for effective prevention of adverse health effects in healthcare personnel exposed to antineoplastic drugs

Key words: antineoplastic drugs, occupational exposure, occupations, reproductive impairments, cancer risk, monitoring

В России, по статистическим данным, численность врачей в 2015 г. составила 543 604, а среднего медицинского персонала — 1 309 846 человек [1]. Эта многочисленная профессиональная группа весьма разнородна по условиям труда и характеру производственных воздействий. Больничная среда содержит широкий спектр

соединений и их смесей, обладающих обширным диапазоном неблагоприятных воздействий на человека: от острых токсических эффектов до нарушения репродуктивной функции и повышения онкологического риска. Немалая доля медицинских работников занята лечением онкологических больных и в условиях

использования современных методов диагностики и лечения подвергается воздействию вредных профессиональных факторов: ионизирующего и неионизирующего излучения, химиотерапевтических средств. По данным на 2016 г., в лечебно-профилактических учреждениях России работали 7271 онколог, 1247 радиологов и 314 радиотерапевтов [2].

По классификации Международного агентства по изучению рака 14 химиопрепаратов отнесены к доказанным канцерогенам и ряд цитостатиков – к весьма вероятным канцерогенам для человека [3, 4]. Объем научной литературы, посвященной экспозиции различных групп медицинских работников к противоопухолевым препаратам и ее последствиям, чрезвычайно велик. В последние 20 лет данная проблема интенсивно изучается в разных странах. Центр по борьбе с болезнями и профилактике при Национальном институте медицины труда США регулярно публикует на своем сайте перечни научных работ, посвященных изучению последствий вредных воздействий производственной среды на медицинский персонал. В одной из недавних таких публикаций приведен обширный (более 200) список работ, посвященных различным аспектам этой чрезвычайно актуальной проблемы [5]. Несмотря на то что почти 40 лет известно о риске различных нарушений здоровья медицинских работников, связанном с профессиональным воздействием химиопрепаратов, проблема остается актуальной по ряду причин. Онкологическая заболеваемость продолжает расти, что, в свою очередь, определяет рост использования противоопухолевых препаратов. Современная практика безопасного обращения с ними не обеспечивает полного устранения возможного риска, существующего для персонала в различных больничных условиях. Наряду с онкологией цитостатики находят все большее применение в других областях медицины, что ведет к расширению профессиональных контингентов, подвергающихся их воздействию.

Профессиональные группы, подвергающиеся воздействию химиопрепаратов

Работники онкологических учреждений – профессиональный контингент, вероятность производственного воздействия на который канцерогенных химиотерапевтических средств наиболее высока. Однако химиопрепараты назначают не только онкологическим больным, в настоящее время их широко применяют и для лечения целого ряда неонкологических заболеваний (табл. 1).

Большая группа фармацевтических работников имеют непосредственный контакт с противоопухолевыми препаратами при их производстве, хранении, доставке, фасовке и отпуске в лечебные подразделения. Работники научно-исследовательских учреждений, изучающие вопросы канцерогенеза и лечения опухолей, в ходе экспериментальных исследований также подвергаются воздействию канцерогенных факторов, включая химиопрепараты. В таких учреждениях и работники вивария, обеспечивающие уход за экспериментальными животными, имеют контакт с их шерстью и экскрементами, которые могут быть загрязнены канцерогенными веществами [7].

Еще одной группой, которая может подвергаться воздействию противоопухолевых препаратов, являются врачи и персонал ветеринарных клиник, в практике которых могут быть животные, страдающие онкологическими заболеваниями [8].

Уровни экспозиции работников к противоопухолевым препаратам

По имеющимся данным, к настоящему времени количественная оценка содержания химиопрепаратов в больничной среде дана для менее чем 5 % препаратов, используемых в клинической практике, в то время как показано, что их упаковка при поступлении от производителя в 100 % случаев загрязнена исходными веществами [9, 10].

Таблица 1. Противоопухолевые препараты, применяемые в разных областях медицины (адаптировано из [6])

Область медицины	Препарат
Ревматология	Циклофосфамид, азатиоприн, ритуксимаб, абатацепт, такролимус
Трансплантология	Циклоспорин, такролимус, сиролимус, микофенолат
Инфекционные болезни	Ганцикловир
Акушерство/гинекология	Метотрексат
Урология	Митомицин, валрубицин
Хирургия глаза, мочевого пузыря, трахеи	Митомицин
Отделение скорой помощи	Метотрексат
Офтальмология	Митомицин
Общая фармацевтическая сеть	Все перечисленные выше препараты в твердой дозированной лекарственной форме

На уровень экспозиции медицинского персонала к противоопухолевым препаратам влияют следующие факторы:

- характер работы (приготовление лекарства, введение, удаление отходов и др.);
- количество изготавливаемого препарата;
- частота и длительность работы с препаратом;
- вероятность адсорбции препарата кожными покровами работника;
- использование вентилируемых боксов, ламинарных шкафов, биологически безопасных камер;
- использование средств индивидуальной защиты;
- опыт работы, формирующий защитный характер профессионального поведения при обращении с противоопухолевыми препаратами.

Контакт работника с химиопрепаратами возможен при ингаляционном поступлении образующегося аэрозоля, паров препарата при приготовлении лекарственной формы для введения больным, попадании на кожу при соприкосновении с упаковочными поверхностями, загрязненными флаконами, шприцами, брызгами при выполнении инъекций, случайными уколами шприцом и биологическими средами пациентов (кровью, мочой, экскрементами, рвотными массами) и др. Не исключено и пероральное поступление в случае загрязнения рук.

Степень риска здоровью работника, которую могут представлять химиопрепараты, зависит от их лекарственной формы. Таблетки из прессованного порошка, не покрытые оболочкой, являются источником наиболее интенсивного выделения частиц препарата в воздух рабочей зоны с образованием аэрозоля и создают непосредственную угрозу ингаляционного поступления в организм работника. Примерами подобного рода являются прессованные лекарственные формы циклофосфида (ЦФ), метотрексата, мелфалана, 6-меркаптопурина и др. Капсулированные и покрытые оболочкой препараты представляют меньший риск, однако в случае нарушения оболочки капсулы или

разрушения таблетки высока вероятность загрязнения рабочих поверхностей препаратом и поступления его в больничную среду. Цитостатиками может быть загрязнена наружная поверхность флакона (например, от 0,5 нг до 2,4 мкг на флакон 5-фторурацила), внутренняя поверхность упаковки-блистера, при вскрытии которого препарат поступает в зону дыхания работника [6, 11, 12].

В производственной среде медицинских учреждений наблюдается широкий диапазон уровней загрязнения. Как правило, наиболее высокие концентрации химиопрепаратов обнаруживаются в производственных помещениях аптек (табл. 2). В Германии были обследованы 102 аптеки на содержание в производственной среде препаратов платины (1008 проб) и 5-фторурацила (1237 проб). Самые высокие концентрации обнаружены на полках, где хранятся препараты, и на поверхности пола [13].

Изучение устойчивости к деградации метотрексата, паклитаксела, ЦФ, 5-фторурацила и оксалиплатина при попадании их на поверхности из нержавеющей стали в условиях больничной среды показало, что они стабильны в течение 48 ч. Деградация их усиливалась только спустя 144 ч, т. е. в течение 6 сут после поступления во внешнюю среду они могут сохранять свои негативные свойства [19]. Менее устойчивым оказался винкристин, статистически значимое снижение концентрации которого ($p < 0,05$) в результате деградации наблюдалось в течение 48 ч. Метод определения содержания ЦФ и ифосфида в пыли, удаляемой с помощью фильтровальных дисков с последующим их анализом, чаще всего используется при мониторинге загрязнений окружающей среды. Другим подходом к оценке экспозиции к химиопрепаратам является определение их содержания в моче медицинского персонала. В некоторых исследованиях показана связь загрязнения рабочих поверхностей с присутствием препаратов в моче персонала [20]. По результатам канадского обследования медицинского персонала онкологического подразделения, в котором использовался ЦФ, 55 % из 201 пробы мочи содержали его выше

Таблица 2. Содержание некоторых химиопрепаратов в производственной среде медицинских учреждений

Вещество	Помещение	Концентрация (среднее значение), пк/см ²	Страна [ссылка]
Платина	Аптека	0,2–1,7 (0,57)	ФРГ [13]
5-фторурацил	Аптека	2,5–10 000 (5,34)	ФРГ [13]
Циклофосфамид	Больница (туалет для пациентов)	до 95 000	Швеция [14]
	Больница	0,05–10 800 (3,3)	Швеция [15]
	Больница	75-й перцентиль: 10,8; 6,9	Канада [16–18]
	Ветеринарная лечебница	до 2400	США [8]
Ифосфамид	Больница	0,13–95 000 (4,2)	Швеция [15]

уровня чувствительности метода (0,050 нг/мл), а его средняя концентрация составила 0,156 нг/мл. Воздействие цитостатиков может распространяться и на персонал, непосредственно не занятый в проведении медицинских процедур. Так, наибольшая доля проб мочи с его содержанием, превышающим предел чувствительности метода, была обнаружена в группе, состоящей из волонтеров, онкологов, вспомогательного персонала, диетологов, а не в группе персонала, непосредственно занятого введением препарата больным [21].

Остается открытым вопрос о том, какой из методов мониторинга (содержание химиопрепаратов в поверхностных образцах или моче персонала) адекватно отражает экспозицию. Анализ данных 21 исследования, в котором были использованы оба метода мониторинга одних и тех же противоопухолевых препаратов, показал отсутствие статистически значимой корреляции между их результатами. В то же время наблюдалось снижение уровня исследуемых препаратов, зафиксированное обоими методами, после введения защитных мер [22]. Таким образом, результаты обоих методов целесообразно рассматривать в качестве индикаторов присутствия химиопрепаратов в больничной среде.

Методы оценки воздействия химиопрепаратов на медицинский персонал

Противоопухолевая терапия канцерогенными цитостатиками ставит вопрос о том, насколько она безопасна для персонала. Генотоксичность многих цитостатиков известна давно. На основании этого эффекта и эпидемиологических данных о повышенном риске развития вторых первичных опухолей у онкологических пациентов, прошедших химиотерапию, они и отнесены к доказанным канцерогенам для человека [23, 24]. Не обладая селективностью по отношению к раковым и здоровым клеткам, генотоксичные противоопухолевые препараты вызывают широкий спектр побочных эффектов у пациентов, а также могут вызывать те же эффекты у медицинских работников как результат ежедневной и многолетней профессиональной экспозиции [25]. Безусловно, уровни воздействия, которым подвергается персонал, проводящий химиотерапию, во много раз меньше терапевтических доз, используемых у онкологических больных в процессе лечения. Однако продолжительное воздействие на персонал малых доз в конечном итоге может проявиться в виде кумулятивного канцерогенного или тератогенного эффекта. Несмотря на принимаемые меры безопасности, медицинский персонал полностью не защищен от воздействия противоопухолевых препаратов: их следы обнаруживаются по всей цепочке внутрибольничной системы: от этапа доставки до удаления отходов [26].

Исследования загрязнения противоопухолевыми препаратами внутрибольничной среды, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что контакт с ними медицинского персонала в той или иной степени неизбежен [27]. Для оценки их воздействия

на медицинский персонал применяются следующие подходы:

- определение уровня генотоксического повреждения;
- выявление нарушений репродуктивной функции;
- оценка степени онкологического риска в связи с экспозицией к химиотерапевтическим препаратам.

Определение уровня генотоксического повреждения.

При повреждении ДНК частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и слущенных клетках буккального эпителия, а также число микроядер выше у экспонированных, чем у контрольной группы. Главный недостаток методов их определения заключается в отсутствии специфичности эффектов, которые могут наблюдаться при воздействии любого генотоксичного агента: различных химических соединений, включая табакоспецифические канцерогены, определенные типы радиации, вирусные инфекции. Невозможно также отделить влияние возраста, поведенческих (курения, питания и др.) и других факторов на результаты тестирования. Тем не менее более половины из превышающих сотню опубликованных к 2013 г. работ свидетельствуют о статистически значимой связи профессиональной экспозиции к химиопрепаратам с изучаемыми генотоксическими эффектами [28]. Несмотря на указанные недостатки, тестирование медицинского персонала по показателям генотоксического повреждения широко применяется в современной практике оценки воздействия химиопрепаратов, так как дает быстрый ответ не только на присутствие генотоксического агента в производственной среде, но, что более важно, идентифицируют реакцию организма работника, являясь ориентиром потенциального канцерогенного риска. В условиях применения современных средств защиты персонала от воздействия противоопухолевых препаратов, даже в случаях, когда уровень их содержания в больничной среде ниже чувствительности определения физико-химическими методами, тесты на генотоксическое повреждение по-прежнему остаются незаменимым инструментом мониторинга, позволяющим проводить оценку текущего уровня экспозиции к химиопрепаратам [29–31]. Поскольку тесты по определению уровня хромосомных aberrаций и микроядер в клетках обследуемого персонала дают представление об общем генотоксическом поражении, то именно они использовались для оценки эффекта множественных и комплексных экспозиций, создаваемых присутствием противоопухолевых препаратов в производственной среде. Наибольшее количество исследований к настоящему времени проведено с помощью теста на хромосомные aberrации, который рассматривается в качестве «золотого стандарта» [32].

В последнее 10-летие для оценки уровня повреждения ДНК широкое распространение в различных

исследованиях получил «комет-тест» — менее трудоемкий и более дешевый метод выявления генотоксического повреждения [33–35]. В 2014 г. он был законодательно введен для тестирования фармакологических препаратов на канцерогенную опасность в странах Организации экономического сотрудничества и развития [36, 37]. Данные, полученные с помощью «комет-теста» с использованием лимфоцитов медицинских сестер, работающих с генотоксичными противоопухолевыми препаратами, свидетельствуют о повышении уровня генотоксического повреждения медицинского персонала в среднем на 30 % по отношению к контрольной группе людей [38, 39].

Противоопухолевые препараты вызывают образование большого числа свободных радикалов, поражающих молекулы белков, липидов, нуклеиновых кислот, что, в конечном итоге, ведет к окислительному (оксидативному) стрессу. Наиболее выражено он может проявляться у онкологических больных в виде побочных эффектов химиотерапии. Показатели окислительного стресса также используются для оценки раннего токсического эффекта химиопрепаратов. Их статистически значимые различия у медицинских сестер, имеющих контакт с этими препаратами, по сравнению с контрольными лицами дают основания предполагать, что у персонала с экспозицией к противоопухолевым препаратам наблюдается окислительный стресс менее явный, чем у онкологических больных. Однако это не исключает возможности его реализации в виде клинически выраженной патологии в последующем [40, 41].

Оценка влияния профессиональной экспозиции к противоопухолевым препаратам на репродуктивную функцию медицинских работников. Влияние на репродуктивную функцию женщин — один из аспектов, которому уделяется существенное внимание применительно к характеристике вредных последствий профессионального контакта с химиопрепаратами. Репродуктивная система — наиболее уязвима при действии этих соединений. Особенно оно сказывается на развитии плода, так как гипотетически химиопрепараты оказывают такой же эффект на растущий плод, как и на быстро пролиферирующие раковые клетки. В исследованиях, проведенных до 1990 г., отсутствуют описания мер предосторожности при работе с противоопухолевыми препаратами, и можно полагать, что они были менее строгими, чем в последующие годы. Несмотря на то, что исследования были проведены в разных странах с использованием различных эпидемиологических методов, в большинстве из них отмечался статистически значимый повышенный риск спонтанных аборт и врожденных пороков развития (ВПР) у потомства медицинского персонала с экспозицией к цитостатикам ($p < 0,05$) [42–47].

В отечественном исследовании, проведенном в НИИ медицины труда РАМН показано, что при профессиональной экспозиции матери до зачатия ребенка к анестетикам и цитостатикам повышение относи-

тельного риска (ОР) ВПР в 3,3 раза у детей было статистически значимым (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–8,5), у детей отцов с аналогичной экспозицией такое же повышение риска было незначимо (ОР 3,2; 95 % ДИ 0,6–18,8) [48].

Нарушение репродуктивной функции наблюдается и у женщин других профессиональных групп, имеющих производственный контакт с цитостатическими препаратами. По данным австралийского исследования, включавшего 321 женщину-ветеринара (633 беременности), у тех из них, кто в течение беременности имел дело с цитостатиками, в 2 раза статистически значимо был повышен риск ВПР у детей (ОР 2,08; 95 % ДИ 1,05–4,15) [49].

Метаанализ результатов нескольких эпидемиологических исследований повышает статистическую значимость доказательства причинно-следственных связей, если таковые обнаруживаются. Из исследований, опубликованных в 1966–2004 гг., в которых был изучен данный аспект, были выбраны 7 работ, отвечающих критериям включения в данный метаанализ. Он выявил увеличение риска ВПР у детей в 1,64 раза, близкое к уровню статистической значимости (95 % ДИ 0,91–2,94) и незначимое повышение частоты мертворождений (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,73–1,82). Статистически значимо оказался увеличен риск спонтанных аборт (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,11–1,96) [50]. Совокупный анализ исследований, проведенных к февралю 2014 г., посвященных изучению этого аспекта, и обширных материалов специализированных электронных баз данных дал аналогичные результаты: незначимое повышение риска ВПР и статистически значимое повышение риска спонтанных аборт — ОР 1,46 (95 % ДИ 1,11–1,92) [51]. Среди многочисленных причин спонтанного прерывания беременности немаловажное место занимают хромосомные и другие аномалии плода, несовместимые с дальнейшим его развитием или ведущие к ВПР, которые могут быть вызваны генотоксичностью противоопухолевых препаратов. На индивидуальном уровне это проявляется в виде определенной патологии, а на популяционном — оборачивается существенными социальными потерями.

В контексте профессионального воздействия противоопухолевых препаратов на потомство немаловажным представляется их влияние на онкологический риск у детей. В исследовании, проведенном в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, повышенный в 1,8 раза ($p < 0,01$) риск развития злокачественных новообразований (ЗН) был выявлен у детей, чьи матери до зачатия имели профессиональный контакт с медицинскими препаратами, а также работавших лаборантами (ОР 1,7; $p < 0,05$). У детей отцов тех же профессиональных групп повышение риска ЗН было статистически незначимым. Из-за малого числа случаев не было возможности выделить медицинских работников, контактировавших с отдельными группами медицинских препаратов [52].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости мониторинга репродуктивных нарушений в профессиональных контингентах, подвергающихся воздействию противоопухолевых препаратов.

Онкологический риск у медицинских работников с экспозицией к противоопухолевым препаратам. В характеристике, определяющей опасность лекарственных препаратов для персонала, канцерогенность стоит на 1-м месте. Тем не менее риск возникновения ЗН у медицинского персонала, контактирующего с противоопухолевыми препаратами, исследовался в небольшом числе работ вследствие трудности разделения экспозиции к противоопухолевым препаратам и другим неблагоприятным профессиональным воздействиям. Описаны случаи ЗН у лиц, имевших длительный контакт с препаратами против рака мочевого пузыря, назофарингеальной карциномы [53, 54]. По данным датского канцер-регистра, статистически незначимо повышен риск лейкозов (ОР 2,85; 95 % ДИ 0,51–16,02) у врачей, проработавших не менее 6 мес в отделениях, где лечили онкологических больных [55]. Преобладающее число работ посвящено изучению риска ЗН у медицинских сестер, как наиболее подверженной воздействию цитостатиков профессиональной группе. В Канаде прослежена когорта из 56 213 медицинских сестер, проработавших в профессии не менее 1 года в период 1974–2000 гг. У тех из них, кто когда-либо работал в онкологическом центре или онкологических отделениях, по сравнению с другими медицинскими сестрами, наблюдалось статистически значимое повышение риска рака молочной железы (РМЖ) (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,03–3,23) и рака прямой кишки (ОР 1,87; 95 % ДИ 1,07–3,29) [47].

Повышенный риск РМЖ прослеживается и в других, менее масштабных работах. В исследовании, проведенном в Исландии методом случай–контроль внутри когорты, у медицинских сестер наблюдалось статистически значимое повышение почти в 3 раза риска РМЖ (ОР 2,83; 95 % ДИ 1,03–7,81). При учете подразделений, в которых они работали, самый высокий, но статистически незначимый риск, был у медицинских сестер, работавших с цитостатиками (ОР 1,65; 95 % ДИ 0,53–5,17). Однако статистически значимых различий между подразделениями не наблюдалось [56].

В России этим же методом проведено исследование среди сотрудников РОНЦ им. Н.Н. Блохина со стажем работы в данном учреждении не менее 5 лет. У сотрудниц, имевших производственный контакт с противоопухолевыми препаратами, риск РМЖ и лейкозов был выше, хотя различия были статистически незначимы (для РМЖ – ОР 1,7; 95 % ДИ 0,7–4,6; для лейкозов – ОР 2,1; 95 % ДИ 0–92). У мужчин этой группы повышения общего риска ЗН и риска ЗН отдельных локализаций не наблюдалось [57].

Результаты исследования загрязнения рабочих мест в медицинских учреждениях свидетельствуют о том,

что наиболее высокие концентрации химиопрепаратов обнаруживаются в аптечных помещениях, и это делает фармацевтов группой повышенного онкологического риска. Экспозиция данной профессиональной группы включает не только противоопухолевые препараты, но и другие канцерогенные соединения (растворители, дегти, формальдегид и т. д.), эффекты которых трудно разделить. Онкологическая заболеваемость в когорте из 8499 фармацевтических работников (ассистентов и фасовщиц) прослежена в период 1970–1990 гг. в Дании по национальному канцер-регистру. Общая онкологическая заболеваемость в когорте не отличалась от популяционной. В 1,5 раза был статистически значимо повышен риск немеланомного рака кожи (95 % ДИ 1,1–2,1), особенно в группе с большим стажем работы ассистентом (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,6–4,6). Незначимо повышенный риск неходжкинской лимфомы был выявлен у ассистентов (в 1,7 раза) и фасовщиц (в 2,4 раза). В подгруппе фасовщиц со стажем работы в профессии не менее 15 лет он был почти 4-кратно статистически значимо повышен (ОР 3,7; 95 % ДИ 1,2–8,9). В аналогичной подгруппе ассистентов данные опухоли не наблюдались. Авторы объясняют это молодым составом ассистентов, у 2/3 которого латентный период развития неходжкинской лимфомы (около 20 лет) не достигнут. Полученные результаты не позволили связать показатели риска с определенными профессиональными факторами [58].

Как отмечалось выше, работа в биомедицинских лабораториях сопряжена с воздействием широкого спектра мутагенных и канцерогенных химических, физических и биологических агентов. Не исключено и воздействие химиопрепаратов. По данным санитарно-гигиенической паспортизации РОНЦ им. Н.Н. Блохина, проведенной в 2002 г., на тот момент 265 сотрудников его научно-исследовательских лабораторий имели производственный контакт с различными химическими канцерогенами, включая цитостатики [57]. Актуальность изучения онкологического риска у работников медицинских и биологических лабораторий несомненна, но ситуация с оценкой экспозиции в этой группе еще сложнее, чем у фармацевтов, так как спектр профессиональных воздействий шире за счет не только разнообразных химических, но и физических, и биологических факторов. Характерным результатом длительного прослеживания больших контингентов лабораторных работников в Финляндии, Швеции, США и Израиле является сниженный общий риск возникновения ЗН по сравнению с населением. Это может быть объяснено «эффектом здорового рабочего», при котором происходит самоотбор лиц в данную профессиональную группу с изначально более хорошими показателями здоровья и меньшей распространенностью вредных привычек [59–64]. Повышенный риск ряда локализаций ЗН, отмеченный в приведенных работах, не достигал статистической значимости. Исключение составил РМЖ. У работниц шведских

и израильских лабораторий выявлен статистически значимо повышенный его риск, особенно у лиц с длительным (>10 лет) стажем работы в химических лабораториях [60, 64, 65]. Анализ результатов 45 исследований работников биологических лабораторий обнаружил пониженный общий онкологический риск и широкий диапазон риска рака поджелудочной железы (0,5–6,3), головного мозга (0,7–9,4) и неходжкинской лимфомы (0,6–51,5). Ограничения, касающиеся интерпретации результатов большинства исследований, – низкая статистическая значимость показателей риска и неопределенность ретроспективной оценки экспозиции [66].

Подходы к профилактике производственного воздействия химиопрепаратов

Из методов санитарно-гигиенической профилактики наиболее эффективным было бы полное устранение химиопрепаратов из производственной среды, но достижение нулевого уровня вряд ли возможно. Предельно допустимые концентрации противоопухолевых препаратов в рабочей зоне до сих пор не установлены ни в США, ни в странах Европы [67]. На основе мониторинга загрязнения аптечных помещений в Германии предложена допустимая ориентировочная величина 5-фторурацила на уровне 0,1 нг/см², концентрации которого были наиболее высокими (0,117 нг/см²), как индикатора присутствия цитостатиков в производственной среде [68]. Вместе с тем предлагаются основанные на генотоксичности новые подходы к определению порога действия и установлению предельно допустимых концентраций цитостатиков для производственных условий [69].

На сегодняшний день ограниченность эпидемиологических данных, характеризующих причинно-следственные связи между воздействием химиопрепаратов и онкологическим риском у медицинского персонала, побудила использовать широко практикуемую методологию оценки риска, позволяющую рассчитать вероятность возникновения нежелательного эффекта в результате воздействия какого-либо вредного фактора на конкретную группу людей при специфических условиях экспозиции. По расчетам американских авторов, годовой риск рака мочевого пузыря и лейкозов у мужчин и лейкозов у женщин от экспозиции к ЦФ примерно одинаков и находится в диапазоне от 1,4 до 10,0 дополнительных случаев на 1 млн в год [70]. По данным голландских исследователей, показатель риска при каждом воздействии ЦФ в течение 40 лет при среднем уровне экспозиции составил 0,27 (диапазон 0–40) дополнительных случаев лейкоза на 1 млн онкологических медицинских сестер в год. Не исключено, что при несоответствующих условиях труда и более высоких уровнях воздействия базовый уровень риска (1 дополнительный случай лейкоза на 10 млн в год) может быть превышен [71]. Следует отметить широкий диапазон оценок и то, что они касаются

только ЦФ и уровней его содержания в рабочей зоне медицинских учреждений, зафиксированных в США и Нидерландах, где в медицинскую практику введены строгие меры по охране труда при работе с противоопухолевыми препаратами (специальные закрытые транспортные системы и биологически безопасные камеры, строгие правила использования средств индивидуальной защиты). Поэтому нельзя переносить эти оценки на медицинский персонал, имеющий производственный контакт с другими противоопухолевыми препаратами и работающий в других, менее безопасных, условиях труда.

Вопросы оценки экспозиции к противоопухолевым препаратам, разработки профилактических мер, направленных на минимизацию ее воздействия на медицинский персонал исключительно актуальны для нашей страны. Приведенная выше штатная численность онкологов в России явно не отражает истинное число работников, экспонированных к противоопухолевым препаратам. Ведущаяся в стране паспортизация канцерогеноопасных организаций, нацеленная на оценку численности профессиональных контингентов, подвергающихся воздействию канцерогенных факторов на рабочем месте, практически не затронула медицинские учреждения. Единственной организацией, где она была проведена, стал РОНЦ им. Н.Н. Блохина [72]. Результаты паспортизации показали, что 21 % ($n = 606$) работавших имели производственный контакт с противоопухолевыми препаратами. В их число не были включены санитарки, уборщицы и другой вспомогательный персонал, а как свидетельствуют приведенные выше данные, загрязнение пола, мебели в онкологических подразделениях существенно расширяет контингент лиц, которые могут подвергаться воздействию цитостатиков. Таким образом, медицинские учреждения, где имеет место их использование, необходимо включить в процесс паспортизации канцерогеноопасных организаций, которая ведется в стране в рамках социально-гигиенического мониторинга и направлена на профилактику профессиональных канцерогенных воздействий.

В сложившейся ситуации можно дать только косвенную оценку численности этих контингентов в России. По данным переписи населения США, на конец 1990-х годов число лиц, профессионально экспонированных к действию опасных лекарственных препаратов, превышало 5,5 млн. В это число вошли работники, занятые в их производстве, транспортировке, обращении с ними в лечебных учреждениях вплоть до удаления отходов [73]. Население России в 2,2 раза меньше, чем в США [74], но при всей условности сопоставлений можно ожидать, что в нашей стране число лиц с профессиональной экспозицией к опасным лекарственным препаратам может составлять сотни тысяч человек. Предположительно, что многие тысячи из них могут иметь контакт с противоопухолевыми препаратами на ра-

бочем месте. Критическая ситуация наблюдается в отношении научного обоснования мер профилактики: отсутствуют отечественные работы по оценке экспозиции к цитостатикам и риска ее неблагоприятных последствий для медицинского персонала. Для сравнения: на сайте Национального института медицины труда США приведен перечень 129 зарубежных исследований, выполненных только за последние 3 года (2014–2016), посвященных актуальным вопросам обращения с противоопухолевыми препаратами [75]. Как уже указывалось, неправомерно проецировать оценки, полученные в других странах, на производственные условия, имеющие место в отечественных онкологических учреждениях.

Номенклатура противоопухолевых препаратов постоянно расширяется. Все большее распространение получают таргетные препараты. Известны острые симптомы, кардиопатия, которые возникают у пациентов при лечении таргетными препаратами. В отношении медицинского персонала таких данных нет. К этим препаратам неприменимы критерии, принятые для классификации цитостатиков (генотоксичность, канцерогенность). Озабоченность вызывает и экспозиция персонала к моноклональным антителам, широко вошедшим в онкологическую практику и характеризующихся такой же неопределенностью относительно их классификации. Они упоминаются лишь в малом числе руководств по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. С учетом увеличения применения указанных препаратов явно назрела необходимость разработки методов оценки экспозиции и мер предосторожности при работе с ними [76, 77].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что проблема безопасного обращения с химиопрепаратами остается актуальной, так как несмотря на принимаемые меры, возможность поступления их в рабочую среду сохраняется, создавая опасность контакта с ними медицинского персонала. Если ее нельзя полностью устранить, то следует по возможности минимизировать [78]. Руководства по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами существуют во всех развитых странах, включая и Россию [79]. Руководство, не являясь нормативным документом, носит рекомендательный характер, но в США, например, в 2013 г. в ряде штатов (Вашингтон, Калифорния и Северная Каролина) в стадии принятия находились законы, обязывающие работодателей строго выполнять требования Руководств по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами и защите персонала с соответствующими юридическими последствиями при их неисполнении [6]. Руководства периодически перерабатываются с учетом новых научных данных и изменений условий труда, с введением новых средств и технических устройств, позволяющих снизить опасность экспозиции, с вводом в лечебную

практику новых противоопухолевых препаратов. В рекомендациях Европейской комиссии 2016 г., отражающих ее политику в области профилактики возможных рисков при работе с цитостатиками, их профилактика определена как долгосрочная стратегия, обеспечивающая устойчивость и гибкость здравоохранительной системы Европейского союза. В рекомендациях указывается на необходимость разработки законодательных и технических мер, направленных на охрану здоровья работающих, а также мониторинг на постоянной основе экспозиции к цитостатикам и его эффективное внедрение в странах Европейского союза [80].

В России к 2015 г. 35 лекарственных препаратов внесены в список канцерогенных веществ в отечественный нормативный документ – Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности» [4]. Согласно гигиенической классификации условий труда работа с противоопухолевыми лекарственными средствами независимо от их концентрации в воздухе рабочей зоны отнесена к классу вредности 3.4, т. е. наиболее вредному [81]. Вместе с ратифицированной в 2017 г. Конвенцией 139 Международной организации труда «О профилактике и контроле профессиональных рисков, вызываемых канцерогенными веществами и агентами», законодательными актами России, направленными на охрану здоровья работающих, эти документы составляют нормативно-правовую основу профилактики ЗН при работе с канцерогенными лекарственными препаратами, а также реализации права работника на безопасные условия труда.

В условиях невозможности достижения нулевого содержания цитостатиков в производственной среде особую значимость приобретает техническое оснащение онкологических учреждений биологически безопасными кабинетами, закрытыми системами транспортировки химиопрепаратов внутри больничной сети и прочими техническими средствами, ограничивающими контакт персонала с ними. Административный контроль должен включать проведение обязательного инструктажа работников для информирования их об опасности химиопрепаратов и формирования осознанной необходимости профессионального поведения с использованием средств индивидуальной защиты, строгом соблюдении правил техники безопасности, исключая небрежность при работе с данными препаратами. Помимо строгого выполнения уже существующих рекомендаций [79], необходимо иметь собственные данные мониторинга производственной среды, оценки риска нарушения здоровья для различных профессиональных групп и производственных условий в целях разработки и внедрения адекватных мер профилактики, встроенных в систему здравоохранения страны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. 1-я часть (Медицинские кадры). М., 2016. 270 с. [Resources and activities of health care organizations. 1st part (Medical staff). Moscow, 2016. 270 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Available at: Monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Listofclassification.pdf.
4. СанПиН 1.2.2353-08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. М., 2008. [Sanitary rules and regulations 1.2.2353-08. Carcinogenic factors and basic requirements for the prevention of carcinogenic hazards. Moscow, 2008. (In Russ.)].
5. NIOSH. Center for disease control and prevention. Occupational exposure to antineoplastic agents and other hazardous drugs. Available at: <http://www.cdc.gov/NIOSH/topics/antineoplastic/effects.html#associate>.
6. Roussel C., Connor Th. Chemotherapy: current and emerging issues in safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs. *Oncol Pharm Safety* 2014;7:1; 8–11.
7. Соленова Л.Г., Дымова Е.Г. Особенности паспортизации лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений. *Медицина труда и промышленная экология* 2004;(7):35–8. [Solenova L.G., Dumova E.G. Features of certification of medical and preventive and research institutions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2004;(7):35–8. (In Russ.)].
8. Couch J., Gibbins J., Connor T. Evaluation of chemotherapy drug exposure at a veterinary teaching hospital in Michigan. *J Occup Environ Hyg* 2013;10(4):45–51.
9. Pethran A., Schierl R., Hauff K. et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;75(75):5–10.
10. Connor T.H., DeBord D.G., Pretty J.R. et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010;52:1019–27.
11. Favier B., Gilles L., Ardiet C., Latour J.F. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract* 2003;9:15–20.
12. Hanada T., Takami Y., Moriyama K. et al. Prevention of the exposure by cyclophosphamide oral tablet. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:20–9.
13. Schierl R., Bohlandt A., Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg* 2009;53(7):703–71.
14. Hedmer M., Tinnerberg H., Axmon A., Jonsson B.A. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(7):899–911.
15. Hedmer M., Wohlfart G. Hygiene guidance values for wipe sampling of neoplastic drugs in Swedish hospitals. *J Environ Monit* 2012;14(7):1968–75.
16. Berruyer M., Tanguay C., Caron N.J. et al. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg* 2015;12(2):87–94.
17. Janes A., Tanguay C., Caron N.J., Bussieres J.F. Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate: a study of 51 Canadian centres. *Can J Hospital Pharmacy* 2016;68(4):279–89.
18. Poupeau C., Tanguay C., Caron N.J., Bussieres J.F. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract* 2016.
19. Jeronimo M., Colombo M., Astrakianakis G., Hon C.Y. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem* 2015;407(23):7083–92.
20. Sessink P.J., Bos R.P. Drug hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Safety* 1999; 20(4):347–59.
21. Hon C.Y., Tesche K., Shen H. et al. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Inter Arch Occup Env Health* 2015;88(7):933–41.
22. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg* 2017;14(3):159–74.
23. Grosse Y., Baan R., Straif K. et al. Special report: policy. A review of human carcinogens – Part A: Pharmaceuticals, 2009. Vol. 10. Available at: [www/thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology).
24. Соленова Л.Г. Вторые первичные опухоли у онкологических больных: эпидемиология, роль противоопухолевой терапии. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;(3):30–43. [Solenova L.G. Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2016;(3):30–43. (In Russ.)].
25. Roussel C., Connor Th. Chemotherapy and pharmacy: a toxic mix? *Oncol Pharm* 2013;6(2):1; 32–3.
26. Hon C.Y., Teschke K., Chu W. et al. Antineoplastic drug contamination of surfaces throughout the hospital medication system in Canadian hospitals. *J Occup Environ Hyg* 2013;10(7):374–83.
27. Tilyou S. Cytotoxic drug residues still lurking in health care facilities. *Pharmacy Practice News* 2010;37(1):1–24.
28. Roussel C., Connor T.H. Chemotherapy: biomarkers of exposure, effects, reproductive hazards, and cancer. *Oncol Pharm* 2014;7(1):1; 10–13; 18.
29. Ladeira C., Viegas S., Padua M. et al. Relation between DNA damage measured by comet assay and OGG1 Ser326Cys polymorphism in antineoplastic drug biomonitoring. *AJMS Genetic Epidemiology* 2015;2(3):204–11.
30. Buschini A., Villarini M., Feretti D. et al. Multicentre study for the evaluation of mutagenic/carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs: assessment of DNA damage. *Occup Environ Med* 2013;70(4):789–94.
31. Moretti M., Grollino M.G., Pavanello S. et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88(6):683–95.
32. Suspiro A., Prisma J. Biomarkers of occupational exposure of anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 2011;207(1):42–52.
33. Gleit M., Schneider T., Schlormann W. Comet assay: an essential tool in toxicological research. *Arch Toxicol* 2016;90(10):2315–36.
34. Frottschl R. Experiences with the in vivo and in vitro comet assay in regulatory testing. *Mutagenesis* 2015;30(1):51–7.
35. Azqueta A., Slysikova J., Langie S.A. et al. Comet assay to measure DNA repair: approach and applications. *Front Genet* 2014;5:288.
36. Two recently approved *in vivo* Genotoxicity test guidelines. *European Chemicals*

- Agency. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/21650280/oced_test_guidelines_genotoxicity_en.pdf.
37. OECD Guideline for the testing of chemicals. In vivo mammalian alkaline comet assay. OECD/OCDE TG 489. Adopted: 26 September 2014. DOI: 10.1787/20745788. Available at: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_9789264224179-en.
 38. Møller P., Knudsen L.E., Loft S., Wallin H. The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(10):1005–15.
 39. Undeğer U., Başaran N., Kars A., Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline comet assay. *Mutat Res* 1999;439(2):277–85.
 40. Mahboob M., Rahman M.F., Rekhadevi P.V. et al. Monitoring of oxidative stress in nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Toxicol Int* 2012;19(1):20–4.
 41. Gomez-Olivan L.M., Miranda-Mendoza G.D., Cabrera-Galeana P.A. et al. Oxidative stress induced in nurses by exposure to preparation and handling of antineoplastic drugs in Mexican hospitals: a multicentric study. *Oxidative Med Cellular Longevity* 2014. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858604>.
 42. Selevan S.D., Lindbohm M.L., Hornung R.W., Hemminki K. A study of occupational exposure to neoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313(19):1173–8.
 43. Stucker I., Caillard J.F., Collin R. et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16(2):102–7.
 44. Hemminki K., Kyronen P., Lindbohm M.L. Spontaneous abortions and malformations in offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic gases, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985;39(2):141–7.
 45. McDonald A.D., McDonald J.C., Armstrong B. et al. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988;45(9):581–8.
 46. Scov T., Maarup B., Olsen J. et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49(12):855–61.
 47. Ratner P.A., Spinelli J.J., Beking K. et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs* 2010;9:15–26.
 48. Тихонова Г.И., Рубцова Н.Б., Яковлева Т.П. Условия труда родителей как фактор риска развития врожденных пороков у детей. Безопасность жизнедеятельности 2006;(2):52–7. [Tikhonova G.I., Rubtsova N.B., Yakovleva T.P. Working conditions of parents as a risk factor for the development of congenital malformations in children. *Bezopasnoct' zhiznedeyatel'nosti = Safety of Vital Activity* 2006;(2):52–7. (In Russ.)].
 49. Shirangi A., Bower C., Holman C.D. et al. A study of handling cytotoxic drugs and risk of birth defects in offspring of female veterinarians. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(6):6216–30.
 50. Dranitsaris G., Johnston M., Poirier S. et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11(2):69–78.
 51. Connor T.H., Lawson C.C., Polovich M., McDiarmid M.A. Reproductive health risk associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med* 2014;56(9):901–10.
 52. Smulevich V.B., Solionova L.G., Belyakova S.V. Parental Occupation and other factors and cancer risk in children: II. Occupational factors. *Int J Cancer* 1999;83(6):718–22.
 53. Levin L.I., Holly E.A., Seward J.P. Bladder cancer in a 39-year-old female pharmacist. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(13):1089–91.
 54. Gabriele P., Airoidi M., Succo G. et al. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;29B(2):153.
 55. Skov T., Lyng E., Maarup B. et al. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet* 1990;336(8728):1446.
 56. Gunnarsdottir H.K., Asplund T., Karlsson T., Rafnsson V.V. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. *Int J Occup Environ Health* 1997;3(4):254–8.
 57. Соленова Л.Г. Производственные факторы и онкологический риск у онкологов. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(2):41–7. [Solonova L.G. Occupational factors and cancer risk in oncologists. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS* 2009;20(2):41–7. (In Russ.)].
 58. Hansen J., Olsen J.H. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:22–6.
 59. Wennborg H., Yuen J., Axelsson G. et al. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med* 1999;35(4):382–9.
 60. Gustavsson P., Reuterwall Ch., Sadigh J., Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10(1):59–64.
 61. Gustavsson P., Andersson T., Gustavsson A., Reuterwall C. Cancer incidence in female laboratory employees: extended follow-up of a Swedish cohort study. *Occup Environ Med* 2017;0:1–4.
 62. Kauppinen T., Pukkala E., Saalo A., Sasco A. Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. *Am J Ind Med* 2003;44(4):343–50.
 63. Collins J.J., Bender T.J., Bonner E.M. et al. Brain cancer in workers employed at a laboratory research facility. *PLoS One* 9(12):11997.
 64. Shaham J., Gurvich R., Kneshet Y. Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part I – the cohort study. *Am J Ind Med* 2003;44(6):600–10.
 65. Shaham J., Gurvich R., Kneshet Y. Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part II – nested case-control study. *Am J Ind Med* 2003;44(6):611–26.
 66. Racht B., Partanen T., Kauppinen T., Sasco A.J. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *Am J Ind Med* 2000;38(6):651–65.
 67. Hon C.Y., Barzan C., Astrakianakis G. Identification of knowledge gap regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: review of literature, North America versus Europe. *Saf Health Work* 2014;5(4):169–74.
 68. Kiffmeyer T.K., Tuerk J., Hahn M. et al. Application and assessment of regular environment monitoring of the antineoplastic drug contamination level to pharmacies – the MEWIP Project. *Ann Occup Hyg* 2012;57(4):444–55.
 69. Lovsin Barle E., Winkler G.C., Glowienke S. et al. Setting occupational exposure limits for genotoxic substances in the pharmaceutical industry. *Toxicol Sci* 2016;151(1):2–9.
 70. Sessink P.J., Kroese E.D., van Kranen H.J., Bos R.P. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67(5):317–23.
 71. Fransman W., Kager H., Meijster T. et al. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in the Netherlands: quantitative assessment of the risk. *Ann Occup Hyg* 2014;58(3):271–82.
 72. Соленова Л.Г. Некоторые итоги паспортизации канцерогеноопасных производств в России в 1999–2007 гг. Гигиена и санитария 2012;(1):19–23. [Solonova L.G. Some results of certification of carcinogenic dangerous production in Russia in 1999–2007. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2012;(1):19–23. (In Russ.)].
 73. NIOSH Publication No. 2004-165: Preventing occupational exposure to antineo-

- plastic and other hazardous drugs in health care settings. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/doxc/2004-165>.
74. World Population Prospects: the 2015 Revision. Vol. I. Comprehensive Tables. New York: United Nations, 2016. 345 p.
75. Occupational exposure to antineoplastic agents and other hazardous drugs. Recent Publications, Guidelines, Review Articles and Surveys. NIOSH, CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pubs.html>.
76. King J., Alexander M., Byrne J. et al. A review of the evidence for occupational exposure risk to novel anticancer agents – a focus on monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(1):121–34.
77. McGowan D. Safe handling and administration of MABS: the guidance. *Br J Nurs* 2015;24(16 Suppl 1):14–20.
78. Davis J., McLauchlan R., Connor T.H. Exposure to hazardous in healthcare: an issue that will not go away. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(1):9–13.
79. Тюляндин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И. и др. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. М.: НИИ медицины труда РАМН, 2012. 58 с. [Tyulyandin S.A., Samoylenko I.V., Izmerova N.I. et al. A guidance for medical personnel on the safe management of antitumor drugs. Moscow: NII meditsiny truda RAMN, 2012. 58 p. (In Russ.)].
80. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European policy recommendation. Available at: www.europeanbiosafety-network.eu/wp-content/uploads/2016/05/Eposureto-Cytotoxic-Drugs_Recommendations_DINA4_10-03-16.pdf.
81. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05. [Guidance on hygienic assessment of working environment factors and the work process. Criteria and classification of working conditions. R 2.2.2006-05. (In Russ.)].