ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ТЕРАПИИ, ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

 ФАКУЛЬТЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Г. Е. Ройтберг, В. В. Крылов, С. И. Кот

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА**

**РЕНИЙ-188 (188RE) В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ**

Методические рекомендации

Рекомендовано Центральным координационным методическим советом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России для использования в образовательном процессе качестве методического пособия

Москва 2023

**ISBN**

**УДК**

**БК**

**Авторский индекс**

**Составители**: Г. Е. Ройтберг, В. В. Крылов, С. И. Кот

**Рецензенты**:

1. Мартынов Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. Евдокимова Минздрава России
2. Сельчук Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА RE-188**

**В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ:** *методические рекомендации* // ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Издательство…., 2023 г., …. с.

Методические рекомендации содержат материалы по возможностям лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов – радиосиновэктомии, представлен накопленный опыт, а также обзор существующих и разрабатываемых радиофармпрепаратов для этого вида лечения. Показано, что лечение препаратами на основе 188Re является оптимальным для радиосиновэктомии и соответствует методическим рекомендация Европейской ассоциации ядерной медицины. Представлены рекомендации по подготовке персонала, контролю качества и организации работы отделения радионуклидной терапии с целью проведения радиосиновэктомии с препаратом RE-188.

Рекомендации составлены в соответствии с действующими ФГОС по специальности 31.08.57 «Онкология», по специальности 31.08.46 «Ревматология».

Предназначены для врачей онкологов, ревматологов, а также ординаторов по указанным специальностям.

© Ройтберг Г.Е., 2023 г.

© ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России, 2023 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

1. [Введение. 4](#_Toc113976635)
2. [Накопленный опыт по радиосиновэктомии и тенденции развития метода (краткий обзор литературы). 5](#_Toc113976636)
3. [Механизм радиосиновэктомии. 6](#_Toc113976637)
4. [Обзор существующих и разрабатываемых радиофармпрепаратов. 8](#_Toc113976637)
5. [Рекомендации по рациональному подбору пациентов для радиосиновэктомии препаратом RE-188 с учетом принципов индивидуализированной медицины. 12](#_Toc113976638)
	1. [Показания 12](#_Toc113976639)
	2. [Противопоказания 13](#_Toc113976640)
	3. [Нежелательные эффекты 13](#_Toc113976641)
6. [Рекомендации по практическому проведению радиосиновэктомии 13](#_Toc113976642)
	1. [Исследования, которые должны быть проведены до начала радиосиновэктомии 13](#_Toc113976643)
	2. [Техника выполнения радиосиновэктомии и оценка ее эффективности 14](#_Toc113976644)
7. [Профиль отделения радионуклидной терапии института ядерной медицины (Химки, АО Медицина) 14](#_Toc113976645)
8. [Рекомендации по подготовке персонала, контролю качества и организации работы отделения радионуклидной диагностики и терапии с целью проведения радиоиновэктомии с препаратом RE-188 17](#_Toc113976646)
9. [Приложение. 18](#_Toc113976635)
10. [Список литературы. 19](#_Toc113976635)

# ВВЕДЕНИЕ

Ведущим клиническим проявлением ревматических заболеваний является артрит различной локализации в зависимости от нозологии, но с однотипной клиникой – болью, припуханием, нарушением функции, что негативно отражается на качестве жизни пациентов. Согласно отечественным рекомендациям практически при всех заболеваниях в первую очередь назначают нестероидные противовоспалительные препараты с последующим подключением базисных противовоспалительных препаратов, в последние годы – генно-инженерные биологические препараты. Естественно, что исходы ревматических заболеваний значительно улучшились. Однако остается категория пациентов с рецидивирующими артритами, несмотря на высокотехнологичную терапию и неоднократное внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов. Эти пациенты нуждаются в проведении хирургической синовэктомии, в результате которой удаляется воспаленная гиперплазированная синовиальная оболочка, клетки которой продуцируют избыточное количество синовиальной жидкости и провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление и деструкцию суставов. Проведение хирургической синовэктомии требует длительного пребывания в условиях стационара, реабилитационных мероприятий, что удорожает лечение. Кроме того, наличие коморбидных заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета и др.) является противопоказанием к проведению хирургических вмешательств. Менее травматична артроскопическая синовэктомия. Альтернативой хирургической синовэктомии может служить радиосиновэктомия (РСЭ). РСЭ – это простой, быстрый и безболезненный для пациента метод лечения различных синовитов. Благоприятный эффект отмечается в 50–80% случаев. Лечение должно проводиться по возможности до развития значительных деструктивных изменений. РСЭ при ревматоидном артрите не заменяет базисную терапию, а действует локально. Однако за счет стойкого подавления хронического суставного воспаления это лечение препятствует активации системного воспалительного ответа. Действие базисной терапии и РСЭ является синергичным и предполагает совместное участие ревматологов и врачей ядерной медицины.

Методические рекомендации «Рекомендации по клиническому применению радиосиновэктомии с применением препарата рений-188 (188RE) в лечении воспалительных заболеваний суставов» разработано в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта в структуре основной профессиональной образовательной программы высшего образования (ординатура) по специальности 31.08.57 «Онкология».

Целью разработки данных методических рекомендаций является совершенствования знаний врача в лечении воспалительных заболеваний суставов методом внутрисуставного введения радиофармпрепаратов, содержащих бета-излучающие изотопы. Задачами разработки рекомендаций являются представление накопленных знаний по радиосиновэктомии, обзор существующих и разрабатываемых радиофармпрепаратов, рекомендации по отбору пациентов, а также практическому проведению данной процедуры в условиях отделения радионуклидной терапии.

# НАКОПЛЕННЫЙ ОПЫТ ПО РАДИОСИНОВЭКТОМИИ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ МЕТОДА (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

 Радиосиновэктомия или радиосиновиортез (РСЭ) – метод с доказанной эффективностью для местного лечения хронических воспалительных заболеваний суставов.

Термин «радиосиновиортез» был предложен Delbarre F. et al. и означает восстановление (ортез) синовиальной оболочки с помощью радионуклидов [1]. Вводимые в пораженный воспалением сустав в виде коллоидов или микросфер радиофармпрепараты (РФП) распределяются по поверхности синовиальной оболочки, захватываются макрофагами и вызывают поверхностный фиброз синовии, что ведет к подавлению воспаления. Это дает эффект, сравнимый с эффектом хирургической синовэктомии, однако собственно эктомии, т. е. удаления ткани при этом не происходит.

Метод является альтернативой хирургической синовэктомии и предназначен для местного лечения практически всех видов хронических синовитов, за исключением инфекционного. Показаниями для РСЭ являются различные синовиты: при ревматоидном артрите, серонегативных артритах, гемофилической артропатии, рецидивирующих внутрисуставных выпотах после внутрисуставных вмешательств, пигментном виллонодулярном синовите, остеоартрозе, после суставного протезирования.

В англо-американской литературе используется термин «радиосиновэктомия» или «радиационная синовэктомия», а в немецкой – «радиосиновиортез».

Первые упоминания в литературе о воздействии радиоактивных элементов на ткани суставов относятся к 1923 г. и принадлежат Ishido C. [2]. Его работа называлась «О действии радиоактивного тория на суставы» и была посвящена изучению влияния на суставы лабораторных животных изотопа тория (228Th). Это была «эпоха радия», когда радиоактивные элементы использовались в совершенно неожиданных сферах. Промышленно производились мыло и шампуни с радием, губные помады, пудры и даже шоколад. Презервативы, обработанные радием, считались средством особой силы, предотвращающим заболевания, передаваемые половым путем, а «радиевая вода» была «эликсиром жизненной энергии». Она стоила очень дорого, но богатые люди тогда могли позволить себе употреблять ее, в т. ч. при болезнях суставов. Позже, в 1952 г., Fellinger К. и Schmid J. впервые применили внутрисуставное введение изотопов в качестве средства локальной терапии у пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [3].

В 1960-х гг. для РСЭ использовались изотопы золота-198 (198Au), испускающие не только β-частицы, но и обладающие мощным ɣ-излучением. Их применение было сопряжено с высоким риском облучения персонала и требовало изоляции пациентов в специальных палатах [4].

С 1990-х гг. в Германии было начато широкое использование РСЭ, в том числе и в амбулаторном режиме, поскольку при внутрисуставных введениях β-излучающих препаратов опасность облучения окружающих людей с превышением дозы в 1,5 мЗв за календарный год на расстоянии 1 м является практически нереальной. Иными словами, РСЭ с использованием β-излучателей не вызывает радиационной опасности ни для людей, ни для окружающей среды. Радионуклид проникает в ткани сустава на несколько миллиметров и практически не выводится из организма. Таким образом, основанием для госпитализации пациентов могут явиться медицинские показания, а не требования радиационной безопасности. В настоящее время в Германии примерно 63 тыс. суставов в год подвергаются РСЭ. Это число превосходит количество процедур радиойодтерапии при заболеваниях щитовидной железы [5].

В России метод успешно применялся до 1990-х гг. Причем даже наиболее старый препарат – радиоколлоид на основе золота (198Au) показывал хорошую результативность [6]. Однако, к сожалению, на сегодняшний день, данный метод в нашей стране недоступен, и пациенты вынуждены проходить лечение за рубежом

# МЕХАНИЗМ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ

* Введенный внутрисуставно РФП захватывается путем фагоцитоза клетками поверхностного эпителия синовиальной оболочки.
* Терапевтический эффект реализуется за счет «внутреннего» облучения.
 β-частицы радионуклида, входящего в состав РФП воздействуют прямо и непосредственно на воспаленную синовиальную оболочку сустава.
* В ней вызывается процесс аблации или коагуляционного некроза и гибели функционально активных клеток, ответственных за поддержание воспаления.
* В исходе такого воздействия возникает поверхностный фиброз синовии, что обеспечивает подавление активного воспаления.

РФП для РСЭ состоят из нерастворимых коллоидов, меченных β-излучающими радиоизотопами, или микросфер (макроагрегатов), содержащих изотопы. Благодаря правильному подбору РФП возможно избежать необоснованной лучевой нагрузки на соседние ткани.

Для лечения воспаления в крупных, средних и мелких суставах применяются различные РФП. Так, коллоидный раствор иттрия-90 (90Y) со средней длиной пробега β-частиц в мягких тканях 2,8 мм применяется для терапии крупных суставов (например, коленных). Коллоидный раствор рения-188 (188Re) с длиной пробега β-частиц, равной 1,0 мм, используется для лечения средних суставов (например, локтевых). А коллоидный раствор эрбия-169 (169Er) с длиной пробега β-частиц 0,3 мм – для лечения мелких суставов пальцев кистей и стоп. Количество радиоактивных изотопов (активность) также зависит от размера пораженного сустава. Так, например, в коленный сустав вводят до 185 МБк 90Y, а в межфаланговые суставы пальцев кисти – по 15 МБк 169Er.

Большое исследование было проведено Е. Kresnik et al. по анализу результатов РСЭ, выполненной на 2190 суставов [7]. Оно показало высокую терапевтическую эффективность метода (73±17%). Наибольшее число положительных ответов на лечение было получено при гемофилическом артрите. Помимо уменьшения симптомов артрита, РСЭ позволяет привести к уменьшению гиперваскуляризации синовиальной оболочки с последующим значительным снижением числа эпизодов внутрисуставных кровотечений. Число позитивных ответов при ревматоидном артрите было ниже и сильно зависело от стадии деструктивных изменений. Так, при начальной стадии (стадия I по Штейнброкеру) эффективность составила 73±12%, тогда как при выраженных деструкциях (стадия III) эффект был только у 52±24% пациентов. В таблице 1 представлены данные по ответам на терапию в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 1. Эффективность лечения методом радиосиновэктомии различных суставов (исследование Е. Kresnik et al).

|  |  |
| --- | --- |
| **Заболевание** | **Ответ на лечение (%)** |
| Общее число | 73±17 |
| Ревматоидный артрит (РА) всего | 65±15 |
| РА I стадии | 73±12 |
| II стадии | 64±17 |
| III стадии | 52±24 |
| Остеоартрит | 52±15 |
| Гемофилический артрит | 91±4 |

Авторы показали, что для получения наилучшего ответа на РСЭ его следует провести пациенту до развития деструктивных изменений в суставах.

В различных литературных обзорах начиная с 1950-х гг. положительные ответы на лечение отмечены в 55-79% случаев для межфаланговых суставов пальцев, в 60-83% – для суставов средних размеров (запястье, локоть, плечо и лодыжка), в 40-85% – для коленных суставов [8]. Диапазон положительных ответов велик, что связано с различиями в критериях оценки ответа на терапию.

Ограниченная доступность РФП для РСЭ является основным недостатком метода, что не позволяет его широко использовать как стандартную клиническую процедуру.

1. **ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ И РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ РФП**

Для проведения РСЭ могут быть использованы различные β-излучающие радионуклиды (Таблица 2).

Таблица 2. Физические характеристики радиоизотопов, используемых для РСЭ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Радионуклид** | **β Еmax,** **МэВ** | **ɣ-кванты, % (кэВ)** | **Пробег β-частиц макс. (мм)** | **Пробег β-частиц средн. (мм)** | **Период полураспада (сут)** |
| Иттрий-90 | 2,26 | - | 11,0 | 3,6 | 2,7 |
| Рений-186 | 0,98 | 9 (137) | 3,7 | 1,2 | 3,7 |
| Эрбий-169 | 0,34 | - | 1,0 | 0,3 | 9,5 |
| Рений-188 | 2,1 | 15 (155) | 11,0 | 3,8 | 0,71 |
| Гольмий-166 | 1,84 | 6 (81) | 8,4 | 3,3 | 1,1 |
| Диспрозий-165 | 1,3 | 4 (90) | 5,7 | 1,3 | 0,1 |
| Золото-198 | 0,95 | 95 (412) | 3,9 | 1,0 | 2,7 |
| Самарий-153 | 0,81 | 28 (103) | 2,5 | 0,8 | 1,9 |

Все представленные в Таблице 2 РФП, кроме рения-188, производятся на радио-фармацевтических заводах и доставляются в клиники по предварительным заказам, что в совокупности с быстрыми периодами полураспада радионуклидов и невозможностью хранения готового РФП сильно осложняет логистику и весь клинико-технологический цикл терапии.

**Лютеций-177.** Одним из весьма перспективных изотопов для применения в радионуклидной терапии является лютеций-177 (177Lu). Его физические характеристики позволяют использовать его для внутрисуставных введений. Наличие ɣ-излучения дает возможность следить за распределением препарата с помощью гамма-камеры.
    Были проведены исследования по оценке эффективности РСЭ с препаратом гидроксиапатит (ГАП), меченным 177Lu, в лечении рецидивирующего синовита, сопровождающегося выпотом в коленных суставах при РА [9]. Десяти пациентам, страдающим стойкими синовитами коленных суставов, был введен ГАП, содержащий 177Lu, активностью по 333±46 МБк. Мониторинг распределения препарата проводили на ɣ-камере при сканировании всего тела и ɣ-томографической визуализации коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось клинически перед РСЭ и через 6 месяцев. Использовались следующие параметры: индекс учета боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка улучшения подвижности коленных суставов и учет интенсивности ночных болей. Ответ на РСЭ был классифицирован как плохой при динамике ВАШ на менее чем 25 пунктов, как средний – при динамике ВАШ на ≥ 25–50, как хороший – при динамике ВАШ на ≥ 50–75, как отличный – при снижении ВАШ на 75 и более пунктов. У всех 10 пациентов при сканировании всего тела не было отмечено никакой «утечки» введенной активности в нецелевые органы. Сканирование сустава через 1 месяц после лечения показало полное сохранение ГАП 177Lu в суставах. У всех пациентов после 6 месяцев наблюдения констатированы уменьшение боле и проявлений синовитов, увеличение подвижности суставов. Процент улучшения ВАШ от исходных значений спустя 6 месяцев после РСЭ – 79,5±20,0%. Это в значительной степени было связано с возрастом пациентов (р = 0,01) и длительностью заболевания (р = 0,03). В коленных суставах с 0 и I стадией заболевания по Штейнброкеру отмечен результат значительно лучше, чем в суставах с более выраженными изменениями (стадии III и IV по Штейнброкеру), и получен более стойкий ответ. Клиническая динамика по ВАШ составила 75% против 45,8%. Общий показатель ответа на терапию (ВАШ ≥ 50) составил 80%. Ремиссия боли в течение ночи была достигнута в 100% случаев, а у 80% пациентов улучшилась подвижность коленных суставов. Препарат ГАП 177Lu был оценен при применении у пациентов с хроническими синовитами коленных суставов ревматоидного происхождения как безопасный и эффективный. РСЭ с 177Lu продемонстрировал высокий терапевтический эффект в течение 6 месяцев без каких-либо значимых побочных эффектов. Предварительные исследования показывают, что меченные 177Lu частицы ГАП являются перспективными и экономически оправданными средствами для РСЭ.

**Иттрий-90.** Радиоколлоиды на основе иттрия-90 (90Y) широко и давно применяются для введения в крупные суставы. Благодаря тому, что 90Y является «чистым» β-эмиттером, он безопасен для окружающих, однако это затрудняет его визуализацию после введения пациенту. Группа польских исследователей опубликовала результаты своего опыта применения РСЭ [10]. В данном исследовании авторы оценивали эффективность применения 90Y у нескольких групп пациентов с различными заболеваниями суставов. В исследование вошли 70 пациентов в возрасте от 29 до 65 лет, страдающие РА, спондилоартропатиями и остеоартритом с экссудативными синовитами коленных суставов. С лечебной целью внутрисуставно вводили радиофармацевтический коллоид с 90Y активностью 185-222 МБк в объеме 2-3 мл, затем суставы иммобилизировали на 72 ч. В динамике оценивали скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, а также проводили УЗИ коленных суставов. Наиболее существенная динамика состояния синовиальной оболочки до и после процедуры была получена в группе больных РА. Уменьшение объема суставного выпота до и после процедуры была статистически значимой во всех группах и сопоставимой между группами. Наибольшее снижение воспалительных параметров до и через 4 недели после РСЭ наблюдалось у пациентов с РА.

**Рений-188.** В отличие от других радионуклидов рений-188 (188Re) можно синтезировать непосредственно в клинике с помощью генератора вольфрам-188/рений-188 (188W/188Re). Рений-188 – дочерний нуклид, образующийся при распаде 188W, который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада (T½) 69 дней. Это дает возможность использовать генератор непосредственно в клинике для приготовления РФП фактически под каждого конкретного больного до 6 месяцев при достаточно высокой исходной активности. Коллоидные композиции, меченные генераторным радионуклидом 188Rе, способны заменить 90Y для лечения коленного сустава. Максимальная энергия β-распада этих радионуклидов схожа, однако благодаря наличию мягкого ɣ-излучения (155 кэВ) становится возможным получение сцинтиграфических снимков с целью установления распределения препарата. Ввиду того, что период полураспада у 188Re значительно короче, чем у 90Y, вводимые активности могут быть больше. Активность, применяемая для взрослых, варьировалась от 555 до 917 МБк по 188Re, соответственно, для детей использовали меньшие дозировки [11].

 Первый опыт применения у пациентов был получен Р. Li et al. при лечении 29 больных гемофилией [12]. Длительность наблюдения составила 18 месяцев. В зависимости от толщины синовиальной оболочки, установленной при МРТ, были использованы 3 уровня активностей: 555 МБк (15 мКи), 687 МБк (19 мКи) и 917 МБк (25 мКи). Размеры частиц коллоида сульфида рения составили от 2 до 20 мкм. Отличные результаты в ближайшем периоде были получены у 75%, а сокращение частоты кровотечений – у 100% пациентов. На 18-м месяце исследования эффект сохранялся у 71% пролеченных пациентов. Зависимости между вводимой активностью и терапевтической эффективностью установлено не было. В оценке МРТ были установлены значительное уменьшение толщины синовиальной оболочки и пролиферация синовиальных ворсинок после лечения. Никаких подтверждений повреждения суставного хряща найдено не было. Данные о биораспределении с использованием сцинтиграфии указывают на отсутствие значимых активностей в мочевом пузыре, костном мозге, печени, селезенке и региональных лимфатических узлах, также уровень активности в крови был незначительным.

**МАГАТЭ: сравнительные исследования**. Под эгидой Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) в 2001 г. было проведено сравнительное исследование РФП, предназначенных для РСЭ [13]. Цель данного исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности, выраженной в контроле болевого синдрома коленного сустава у пациентов с РА или гемофильным артритом, при использовании радиоколлоида с 90Y, по сравнению с эффективностью препаратов на основе 188Re и фосфора-32 (32P). Последний широко применяется в странах Азии и Южной Америки, причем основная группа пациентов – дети, страдающие гемофилией Стратегия заключалась в том, чтобы оценить перспективность использования 188Re и 32Р с целью улучшения доступности РСЭ во всем мире, особенно в Азии и Южной Америке. Изучая биокинетику, фиксировали процент от введенной активности коллоида с 188Re в крови на 4-й, 12-й, 24-й и 72-й час. Были получены следующие значения: 0,06±0,05; 0,12±0,09; 0,21±0,19; 0,14±0,08% соответственно. Содержание выведенной активности с 188Re с мочой составило 1,65±3,00% через 72 часа после терапии. Процент содержания в крови от введенной активности для коллоида с 32Р был значительно выше: 5,8±3,1; 5,7±2,8; 4,4±3,3; 3,8±3,4 после 1, 2, 3 и 24 час соответственно [13]. Степень высвобождения препарата зависит от размера частиц в составе препарата. Такие различия в содержании активности в крови и моче на двух препаратах могут объясняться более коротким периодом полураспада у 188Re и более мелким размером частиц в коллоиде 32Р (0,2 0,35 мкм у коллоида с 32Р по сравнению с 1–10 мкм коллоида олова, меченного 188Re). Эти биокинетические исследования указывают на то, что 188Re является наиболее подходящим для РСЭ. В этом исследовании 96 детей в возрасте от 4 до 12 лет, страдающих гемофилическими артропатиями, были пролечены препаратами на основе 188Re, 32Р, 90Y с активностями, соответствующими их возрасту. Было показано, что после проведения РСЭ количество кровотечений значительно уменьшилось. До проведения РСЭ в исследуемой группе отмечалось высокое число кровотечений (391 в течение 1 мес.). Спустя 1 месяц после РСЭ было отмечено уменьшение числа кровотечений до 53 случаев, до 50 – спустя 3 месяца, 32 случая – через 6 меяцев после РСЭ. В течение 6 месяцев после РСЭ 48% пациентов вообще не имели внутрисуставных кровотечений (100% снижение), у 38% число кровотечений снизилось на 80%, в 14% случаев – на 50%. По показаниям детей и их опекунов зафиксированы значительное улучшение качества жизни, подтвержденное улучшенной подвижностью, и значительное уменьшение количества пропущенных учебных дней. Исследованная подгруппа из 13 пациентов с гемофилией, пролеченных коллоидом с 188Re, показала схожие результаты [13].

Исследование по лечению коллоидом на основе 188Re 16 больных РА также проводилось под эгидой МАГАТЭ. Уровень болей был документирован по 10-балльной шкале. Облегчение боли было значительно выше у пациентов, получавших коллоид 188Re, по сравнению с контрольной группой, получавшей внутрисуставные введения глюкокортикоидов [14]. За исключением 1 случая с контурированным и обратимым некрозом кожи в месте введения РФП или обратимого набухания коленного сустава никаких других серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [11]. Данные о биокинетике и проведенные клинические исследования подтверждают, что коллоиды с 188Re являются безопасными и эффективными в лечении гемофилии и РА. Однако имеющихся данных еще недостаточно.

    Обычно препараты на основе 188Re используют для введения в крупные суставы, однако исследователи из Индии опубликовали работу об успешном применении коллоида 188Re для РСЭ мелкого сустава при РА [15]. 45-летняя пациентка, страдающая РА, жаловалась на отек и боль в суставе безымянного пальца правой руки на протяжении 6 месяцев. Консервативная терапия была неэффективна. Ей был введен препарат на основе коллоида олова, меченный 188Re, общей активностью 370 МБк. Палец пациентки был зафиксирован на 48 ч. В течение следующих 3-х месяцев отек спал, а боли значительно уменьшились.

Важно отметить, что не в каждом случае суставного выпота следует применять РСЭ. Неудачи могут быть связаны с неверным выбором показаний. Так, в одной работе был проанализирован случай неудачного применения РСЭ [16]. Лечение проводилось у больного с выпотом коленного сустава и гистологически доказанным неспецифическим артритом. Первоначально был получен частичный ответ на РСЭ, но позже был отмечен рецидив с выпотом и артралгиями. Последующая хирургическая синовэктомия и гистопатологическая экспертиза показали, что заболевание имело туберкулезное происхождение. Таким образом, в странах, эндемичных по туберкулезу, следует иметь в виду возможную инфекционную этиологию заболевания, прежде чем использовать РСЭ.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ПОДБОРУ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ ПРЕПАРАТОМ RE-188 С УЧЕТОМ ПРИНЦИПОВ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

## Показания

* Ревматоидный артрит;
* Серонегативные спондилоартропатии (т. е. реактивный артрит, псориатический артрит);
* Гемартроз при гемофилии;
* Рецидивирующий внутрисуставной выпот (после артроскопии);
* Пигментный виллонодулярный синовит;
* Остеоартрит;
* Недифференцированные артриты, сопровождающиеся синовитами и суставными выпотами;
* После суставного протезирования: стойкие выпоты, так называемая «полиэтиленовая болезнь» (термин, появившийся за рубежом и означающий появление стойкого воспаления после эндопротезирования сустава из полиэтиленового материала).

Противопоказания

* Гнойный артрит
* Заболевания кожи в области пораженного сустава
* Беременность
* Лактация
* Детский возраст (период роста костной и хрящевой ткани) – относительное противопоказание

Нежелательные эффекты

* Временное обострение синовита (радиосиновит)

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРОВЕДЕНИЮ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ

Исследования, которые должны быть проведены до начала РСЭ [17]

1. Ультразвуковое исследования воспаленного сустава не позднее 2 недель до начала лечения
2. Развернутый анализ красной и белой крови не позднее 5 дней до начала лечения
3. Биохимический анализ крови не позднее 5 дней до начала лечения
4. Заключение консилиума, включающее показания к проведению радиосиновэктомии, используемый протокол, решение о взаимоотношении радиосиновэктомии с другими препаратами базисной противоревматической терапии.

## Техника выполнения РСЭ и оценка ее эффективности

1. Процедура выполняется в условиях достаточной асептики (напр. малая операционная, перевязочный кабинет)
2. Обработка места инъекции антисептиком.
3. Местная анестезия (при необходимости).
4. Удаление экссудата. После удаления оставить иглу введенной в полость сустава.
5. Заменить шприц. Ввести внутрисуставно глюкокортикоид.
Цель – профилактика обострения синовита после РСЭ. После инъекции глюкокортикоидов оставить иглу введенной в полость сустава
6. Повторно заменить шприц на специальный защитный для введения РФП. Ввести РФП полностью, без остатка в шприце. Удалить шприц вместе с иглой, поместив их в контейнер для сбора радиоактивных отходов.
7. Асептическая наклейка на место инъекции.
8. Фиксация конечности (лонгетой, повязкой) на 48-72 часа с целью, во-первых, профилактики экстраартикулярной миграции коллоидных частиц из полости сустава; во-вторых, профилактики обострения синовита после радиосиновэктомии.
9. Проведение ОФЭКТ исследования с целью оценки проведенного лечения после введения препарата через 24 часа.

Для оценки показаний к проведению очередного цикла радиосиновэктомии рекомендуется заполнение стандартизированного формуляра (см. Приложение 1).

1. ПРОФИЛЬ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ИНСТИТУТА ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ (ХИМКИ, АО МЕДИЦИНА)

 В отделении РНТ Института ядерной медицины (Химки, АО»Медицина») проводятся работы с открытыми источниками ионизирующего излучения (ИИИ) по 2-му и 3-му классам, связанные с диагностическим и терапевтическим применением РФП.

 Организация технологий работ с ИИИ в отделении РНТ основана на утвержденном АО «Медицина» Положении об отделении РНТ, нормативных документах НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010, МУ 2.6.1.1892—04, СанПиН 2.6.1.2368-08, лицензии Ростехнадзора, санитарно-эпидемиологических заключениях и согласованных с территориальными органами Роспотребнадзора инструкциях по радиационной безопасности.

 При строительстве центра проектными решениями предусмотрена максимальная локализация технологического процесса — отделение РНТ размещается в отдельной части здания и занимает часть первого этажа и часть помещений в цокольном этаже.

 Отделение радионуклидной терапии по функциональному назначению состоит из блока радионуклидного обеспечения, блока «активных» радиологических палат и блока общих помещений.

 Помещения блока «активных» радиологических палат (14 «активных» коек) размещаются на первом этаже, в составе: шесть радиологических палат на одну койку (пом. 1032, 1035, 1037, 1040, 1043, 1047), четыре палаты на две койки (пом. 1049, 1052, 1055, 1058) буфетная (пом. 1061), моечная (пом. 1060), кабинет радиометр in vivo (пом. 1025), радиометрическая (пом. 1028), санитарная комната (пом. 1062), кладовая грязного белья (пом.1064), санпропускники для пациентов (отдельной мужской [пом. 1072 и 1010] и женский [пом. 1075 и 1076]).

 Помещения блока радионуклидного обеспечения размещаются на первом и цокольном этажах. На первом этаже предусмотрены помещения блока радионуклидного обеспечения, в составе: фасовочная РФП (пом. 1095), моечная (пом. 1094), процедурная для I-131 (пом. 1093) для перорального введения, процедурная для введения РФП (пом. 1099) для внутривенного введения, перевязочная (процедурная для синовэктомии) (пом. 1096), помещения пребывания амбулаторных пациентов после введения РФП (пом. 1101).

 На цокольном этаже расположены такие помещения, как: помещение приема и распаковки РФП, генераторов (пом. 0108), хранилище РФП, генераторов для РНТ (пом. 0101), хранилище твердых радиоактивных отходов (РАО) (пом. 0081) с морозильной камерой, хранилище РАО (пом. 0076, 0077), хранилище пищевых отходов, загрязненных радионуклидами (пом.0078), помещение станции спецочистки жидких радиоактивных отходов (пом. 0083), кладовая грязного радиоактивного белья пациентов и персонала (пом. 0152), помещение ремонта оборудования (пом. 0095), санпропускники для персонала – отдельно для мужчин и для женщин (пом. 0125-0134).

Помещения общего назначения расположены на первом и цокольном этажах. На первом этаже предусмотрены: вестибюль ожидания пациентов и сопровождающих (пом. 1106, пост дежурной медсестры (пом. 1024), кабиет дежурного врача (пом. 1022), кабинет медфизика (пом. 1019), кабинет сестры хозяйки с кладовой расходного материала (пом. 1020), кабинет старшей медсестры (пом. 1113), кабинет заведующего (пом. 1114), переговорная (пом. 1116). На цокольном этаже предусмотрен блок помещений общего назначения, в составе: гардероб верхней одежды медицинского персонала (радионуклидной диагностики [РНД] и РНТ.) (пом. 0119), гардероб домашней и рабочей одежды персонала РНД и РНТ (жен.) (пом. 0113, гардероб домашней и рабочей одежды персонала РНД и РНТ (муж.) (пом. 0117).

 Все радиоактивные вещества (РВ), поступающие в центр, в транспортных упаковках доставляются через отдельный вход, расположенный на цокольном этаже, в помещение приема и распаковки (пом. 0108). Ко входу в приемники источников обеспечен подъезд с твердым покрытием для специальных автомашин, через который не проходят ни пеРСЭнал, ни пациенты, ни другие посторонние лица.

 При соответствии поступившего груза сопроводительным документам в этом помещении из упаковок извлекаются защитные контейнеры с радионуклидными источниками и передаются в хранилище РФП и генераторов (пом. 0101) с помощью защитных тележек толщиной свинцовой защиты 40 мм (пом. 0158, 0159). В хранилище предусмотрены шкаф холодильный фармацевтический (пом. 0201), сейфы для хранения РФЛП толщиной свинцовой защиты 40 и 50 мм (пом.0 160 и 0161), сейфы радиационно-защитные для хранения генераторов технеция-99 (пом. 0162), шкафы защитные для хранения РФЛП толщиной свинцовой защиты 10 мм (пом.0 165). При отсутствии работ по приемке и выдаче РВ хранилище постоянно закрыто, оно опечатывается пломбой-наклейкой лицом, ответственным за получение, хранение, движение и списание РВ в центре, и находится под охранной сигнализацией. На защитных сейфах, где хранятся источники, нанесена ясная схема их размещения внутри сейфа, чтобы нужный источник можно было найти и забрать в минимально короткое время. Транспортировка источников из хранилища в фасовочную производится только в защитных контейнерах на транспортной тележке.

 РФП для ПЭТ на основе 18F-ФДГ и прочие РФП с 18F, а также генераторы 68Ga передаются сразу же в фасовочную ПЭТ (пом. 2119) с помощью специального подъемника П7 для ПЭТ (пом. 0107). Генераторы технеция-99 сразу по приемке передаются в фасовочную для ОФЭКТ (пом. 2109) с помощью подъемника П1 (пом. 0093).

 При использовании готовых РФП процесс подготовки к введению выглядит следующим образом. В соответствии с заявкой на введение определенных активностей РФП пациентам нужный контейнер или контейнеры в жестяной банке доставляют из хранилища РФП, генераторов (пом. 0101) в фасовочные соответствующего подразделения (пом. 1095, 2109 и 2119). В фасовочную для РНТ (пом. 1095) контейнеры передаются с помощью подъемника П5 (пом. 1095), в фасовочную для ПЭТ (пом. 2119) – с помощью подъемника П7 (пом. 0107), в фасовочную для ОФЭКТ (пом. 2109) – с помощью подъемника П1 (пом. 0093).

1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПЕРСЭНАЛА, КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА И ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ РАДИОСИНОВЭКТОМИИ С ПРЕПАРАТОМ RE-188

**Комплектация персонала отделения на 14 коек (предложение)**

* 2 врача со специализацией по ядерной медицине и/или радиологии *или*
* 1 врач со специализацией по ядерной медицине и/или радиологии
* 1 врач со специализацией по онкологии.
* 1 врач со специализацией ортопедия

**Дополнительная квалификация врачебного персонала:**

1. проведение трансфузий;
2. опыт расшифровки сканов ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ;
3. документально подтвержденные знания критериев контроля качества РФП по стандарту СМР;
* 2 медицинских физика.
* 2 медсестры.
* 1 сестра-хозяйка.

 **Оборудование:**

* Сканер ОФЭКТ/КТ с возможностью проведения диагностических КТ-сканов с контрастным усилением.
* Комплект коллиматоров МЕ, (midle energy).

**Специфические требования контроля качества:**

* Наличие комплекта документации по стандартной операционной процедурек.
* Наличие документации системы мониторинга контроля качества РФП (по всей цепочке от производства до введения пациенту).
* Участие врачебного персонала в междисциплинарных онкологических консилиумах.
1. **ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение 1**

**Формуляр для оценки показаний и подготовки пациентов к циклу радиосиновэктомии**

1. ФИО пациента: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_.\_\_.\_\_\_\_

Телефон:\_\_\_/\_\_\_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

1. Лечащий врач:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Телефон:\_\_\_/\_\_\_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

1. Другие виды лечения: Радиосиновэктомия с применением прапарата Re-188

Суммарная доза Re-188: \_\_\_ МБк

1. Данные диагностических исследований:

УЗИ сустава – описание исследование – заключение

ОФЭКТ - описание исследование – заключение

ОАК

Биохимический анализ крови

1. Запланированная доза Re-188: \_\_\_\_\_ МБк

Подпись лечащего врача: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись зав.отделения: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата: \_\_.\_\_.\_\_\_\_

#  СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delbarre F., Cayla J., Menkes C. J. et al. La synoviorthèse par les radioisotopes. Book La synoviorthèse par les radioisotopes // EditorPresse Med.1968. P. 1045–1050.
Ishido C. Über die Wirkung des Radiothoriums auf die Gelenke.Strahlentherapie. Book Über die Wirkung des Radiothoriums auf die Gelenke.Strahlentherapie // Editor. 1923. P. 537–544.
2. Fellinger K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen // Wien Z Inn Med. 1952. T. 33. № 9. P. 351–363.
3. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters E.G.L. Evaluation of Intra-articular Colloidal Gold Au 198 in the Treatment of Persistent Knee Effusions // Annals of the Rheumatic Diseases. 1963. Vol 22 (6). P. 435–439.
4. Mödder G. Radiosynoviorthesis (Radiation Synovectomy) // Clinical Nuclear Medicine Biersack H.-J., Freeman L. M. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2007. P. 512–518.
5. Дроздовский Б.Я., Иконников А.И., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении больных ревматоидным артритом // Медицинская радиология. 1990. T. 7. C. 6–9 [Drozdovskij B.Ja., Ikonnikov A.I., Krylov V.V. Radiosinoviortez v lechenii bol'nyh revmatoidnym artritom // Medicinskaja radiologija. 1990. T. 7. C. 6–9 (in Russian).]
6. Kresnik E., Mikosch P., Gallowitsch H.J. et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: A meta-analysis including 2190 treated joints // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23. P. 683–688.
7. Deutsch E., Brodack J.W., Deutsch K.F. Radiation synovectomy revisited // Eur J Nucl Med. 1993. Vol. 20 (11). P. 1113–1127.
8. Shinto A.S., Kamaleshwaran K.K., Chakraborty S. et al. Radiosynovectomy of Painful Synovitis of Knee Joints Due to Rheumatoid Arthritis by Intra-Articular Administration of 177Lu-Labeled Hydroxyapatite Particulates: First Human Study and Initial Indian Experience // World Journal of Nuclear Medicine (Online). 2015. Vol. 14 (2). P. 81–88.
9. Zalewska J., Wegierska M., Barczynska T. et al. Efficacy of radiation synovectomy (radiosynovectomy or radiosynoviorthesis) with yttrium-90 in exudative inflammation of synovial membrane of knee joints in patients with rheumatic diseases - preliminary report // Reumatologia. 2016. Vol. 54 (1). P. 3–9.
10. Liepe K., Zaknun J. J., Padhy A. et al. Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee // Ann Nucl Med. 2011. Vol. 25 (5). P. 317–323.
11. Li P., Chen G., Zhang H., Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-Sulfide in haemophilic synovitis // Haemophilia. 2004. Vol. 10 (5). P. 422–427.
12. Zaknun J.J., Liepe K., Gaudiano J. et al. Blood and urine biokinetics of rhenium-188-in and phosphorus-32 colloids in radiosynovectomy // Eur J Nucl Med Mol Imaging. Vol. 34. Springer 233 spring street, New York, NY 10013 USA, 2007. P. S359–S359.
13. Liepe K., Faulhaber D., Wunderlich G. et al. Radiation Pneumopathy in the Rat After Intravenous Application of 188 Re-Labeled Microspheres // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011. Vol. 81 (2). P. 529–536.
14. Kamaleshwaran K.K., Rajamani V., Krishnan B. et al. Radiosynovectomy of Proximal Interphalangeal Joint Synovitis in Rheumatoid Arthritis Treated with Rhenium-188 Labeled Tin-colloid and Imaging with Single-photon Emission Computerized Tomography / Computed Tomography: A First Case Report // World Journal of Nuclear Medicine (Online). 2015. Vol. 14 (3). P. 216–218.
15. Sood A., Sharma A., Chouhan D.K. et al. Failed Radiation Synovectomy in Diseased Knee Joint with Missed Tuberculous Synovitis // World J Nucl Med. 2016. Vol. 15 (3). P. 206–208.
16. Зверев А.В., Крылов В.В., Ханов А.Г., Кочетова Т.Ю. Радиосиновэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;25(1):36-41.