

Радиоизотопная синовэктомия в лечении больных ревматоидным артритом

Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Лиля А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная терапия ревматоидного артрита (РА), включая базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты в ряде случаев не позволяет полностью подавить имеющиеся у больного воспалительные изменения суставов. Поэтому в комплексном лечении РА широко применяются локальные методы. Высокоэффективным средством локальной терапии является внутрисуставное введение ГК. Эти препараты могут использоваться в начале лечения, когда нужно быстро добиться клинического улучшения, а также на более поздних этапах при обострении артрита. Однако у части больных эффект внутрисуставного введения ГК бывает непродолжительным и благоприятный результат может быть получен при использовании локальной лучевой терапии. Она основана на мощном облучении воспаленной синовиальной оболочки, которое обеспечивается за счет внутрисуставного введения коллоидного раствора радиоактивного изотопа. Ранее в России для лечения РА с хорошим эффектом применяли коллоидное золото-198. Однако в 90-е годы его производство в нашей стране было прекращено, и долгое время препараты для радиоизотопной синовэктомии были недоступны.

Недавно в России был разработан отечественный генератор вольфрам-188/рений-188, что позволяет получать рений-188 непосредственно в клинике. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается хорошая фиксация препарата в коленном суставе при незначительном его накоплении в печени и других нецелевых органах и тканях. Внедрение препарата в рутинную клиническую практику может способствовать существенному повышению эффективности лечения больных с хроническими артритами.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; локальная лучевая терапия; радиоизотопная синовэктомия; радиокolloид; синовиальная оболочка.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лилля АМ. Радиоизотопная синовэктомия в лечении больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(1):101–107.

Radioisotope synovectomy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

Balabanova R.M., Olyunin Yu.A., Lila A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In a number of cases, systemic therapy for rheumatoid arthritis (RA), including disease-modifying anti-rheumatic drugs, biological agents, glucocorticoids (GCs), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, fails to completely suppress joint inflammatory changes in the patients. Therefore, local methods are widely used in the combination therapy of RA. Intra-articular injection of hyaluronic acid (HA) is a highly local treatment modality. HA can be used as initial therapy when it is necessary to achieve rapid clinical improvement, or at a later stage of the disease, in exacerbation of arthritis. However, in some patients the effect of intra-articular HA can be short-lasting, and a favorable result can be obtained with local radiotherapy. It is based on powerful irradiation of the inflamed synovium, which is provided by intra-articular injection of radioactive isotope colloids. In Russia, RA was successfully treated with colloidal Au-198, but its production was ceased in the 1990s, and agents for radioisotope synovectomy have been long unavailable.

Tungsten-188/Rhenium-188 generator has been recently designed in Russia, which allows Rhenium-188 to be obtained in clinics. Preclinical trials have shown that intra-articular injection ensures good fixation of the drug in the knee joint with its insignificant accumulation in the liver and other non-target organs and tissues. Introduction of this drug into routine clinical practice can markedly improve the efficiency of treatment in patients with chronic arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis; local radiotherapy; radioisotope synovectomy; radiocolloid; synovium.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radioisotope synovectomy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):101–107.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-101-107

Согласно современным рекомендациям по ведению больных ревматоидным артритом (РА), лечение заболевания должно обеспечивать стойкую ремиссию или низкую воспалительную активность [1]. Ведущую роль в развитии РА играет системный аутоиммунный процесс, способствующий

развитию хронических воспалительных изменений с поражением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [2]. Поэтому основой лечения РА является применение базисных противовоспалительных препаратов, подавляющих патологическую активность иммунной системы [3].

У многих пациентов своевременное назначение современных противоревматических препаратов с последующим регулярным наблюдением и коррекцией терапии по принципу лечения до достижения цели позволяет эффективно контролировать воспалительный процесс [4]. Однако снижение активности РА, которое происходит на фоне такой терапии, далеко не всегда сопровождается полным исчезновением явлений артрита. Зачастую, несмотря на существенное уменьшение числа воспаленных суставов, в некоторых из них синовит остается резистентным к системной терапии, что позволяет говорить об относительной автономности развития артрита в разных суставах [5].

Такая автономность может определяться прежде всего особенностями патологических изменений синовиальной оболочки (СО). В норме она представлена тонким слоем ткани с небольшим количеством сосудов и низким содержанием клеточных элементов, среди которых преобладают макрофаги и фибробластоподобные синовиоциты [6]. Развитие хронического синовита сопровождается гиперплазией синовиальной ткани. При этом толщина покровного слоя, состоящего в норме из 1–3 слоев клеток, может увеличиваться до 10–12 слоев. В подпокровном слое формируются воспалительные инфильтраты, в состав которых входят клетки врожденного (макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, естественные киллеры) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки) иммунитета [7].

Макрофаги составляют большинство клеток врожденного иммунитета в синовии больных РА и являются важными регуляторами развивающегося здесь патологического процесса [8]. Экспрессия CD68+ макрофагами подпокровного слоя коррелировала с активностью РА, определявшейся по DAS28, и некоторые авторы считают ее наиболее надежным синовиальным биомаркером, отражающим ответ на лечение при РА [9]. Т- и В-лимфоциты в СО при РА могут быть распределены среди других клеточных элементов или входят в состав лимфоидных агрегатов [10]. Крупные лимфоидные агрегаты ассоциируются с более высокой активностью РА, чем диффузная инфильтрация. В составе инфильтратов определяются различные субпопуляции Т-клеток, включая Т-хелперы 1, естественные киллеры, регуляторные Т-клетки и Т-хелперы 17.

В СО, полученной на очень ранней стадии РА, выявляются Т-клеточные клоны, содержащие большое число аутореактивных клеток [11]. По мере прогрессирования болезни эти клоны замещаются мигрирующими в синовию поликлональными Т-клетками памяти. При этом содержащиеся здесь регуляторные Т-клетки не оказывают достаточного влияния на развивающийся патологический процесс, что может быть обусловлено нарушением их функции. Заметную роль в развитии хронического синовита играют синовиальные фибробласты, которые секретируют значительное количество интерлейкина (ИЛ) 6. В совокупности с такими факторами, как BAFF и APRIL, ИЛ6 создает благоприятные условия для выживания В-клеток, которые присутствуют в СО на всех стадиях болезни, обеспечивая выработку характерных для РА аутоантител, включая ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Важнейшим компонентом патологического процесса является ангиогенез, опосредующий формирование сосудистой сети. Ангиогенез контролируется факторами роста и провоспалительными цитокинами. Ключевым его регуля-

тором считается сосудистый эндотелиальный фактор роста, который на ранней стадии сосудистого морфогенеза стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [12]. Рост и созревание кровеносных сосудов происходят с участием ряда других соединений, включая ангиотензин 1 и 2, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли α , ИЛ1 и ИЛ8. Новообразование кровеносных сосудов обеспечивает миграцию воспалительных клеток в очаг поражения. В результате таких изменений СО фактически превращается в особый орган иммуногенеза, поддерживающий хроническое течение локального воспалительного процесса.

Системная противоревматическая терапия включает базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты, но в ряде случаев такая терапия не позволяет полностью подавить имеющиеся у больного явления артрита [13]. Поэтому в комплексном лечении РА широко применяются локальные методы. Высокоэффективным средством локальной терапии является внутрисуставное введение ГК. Эти препараты могут использоваться в начале лечения, когда нужно быстро добиться клинического улучшения, а также на более поздних этапах при обострении артрита. Эффект ГК опосредуется геномными и негеномными механизмами.

Классический геномный путь реализуется за счет взаимодействия препарата с цитозольным ГК-рецептором (ЦГКр) [14]. При этом ГК, пройдя через мембрану клетки, связывается с ЦГКр, образуя в цитоплазме мультипротеиновый комплекс. После активации комплекс ГК-ЦГКр попадает в ядро и связывается с ДНК. Результатом такого взаимодействия является повышение выработки противовоспалительных и регуляторных белков. Этот процесс получил название трансаактивации. Кроме того, активированный комплекс ГК-ЦГКр может также подавлять синтез провоспалительных медиаторов за счет прямого и непрямого взаимодействия с факторами транскрипции или конкуренции с ядерными коактиваторами. Такой эффект обозначается как трансдепрессия.

ГК также действуют посредством негеномных механизмов. К ним относятся ЦГКр-зависимые процессы, в которых участвуют белки, высвобождающиеся из мультибелкового комплекса, после того как ГК связывается с ЦГКр, реакции, обусловленные взаимодействием ГК с ГК-рецепторами клеточной мембраны, а также неспецифические эффекты, возникающие в результате воздействия ГК на клеточную мембрану. ГК вводятся в сустав в виде плохо растворимых микрокристаллов, при этом в полости сустава создается депо, из которого постепенно высвобождается активный препарат [15]. Данная лекарственная форма обеспечивает длительное воздействие ГК на очаг воспаления. Во многих случаях после такой процедуры наблюдается продолжительное клиническое улучшение, что позволяет ограничить применение системной терапии.

В то же время у части больных эффект внутрисуставного введения ГК бывает непродолжительным и благоприятный результат может быть получен при использовании локальной лучевой терапии. Она основана на мощном облучении воспаленной синовии при внутрисуставном введении коллоидного раствора радиоактивного изотопа [16]. Многие авторы считают этот метод эквивалентом хирургическо-

го удаления СО, и в литературе прочно утвердился термин «радиоизотопная синовэктомия» (РСЭ). Однако лучевое повреждение синовию отличается по своим последствиям от механического ее удаления. Так, при хирургическом лечении почти на всей площади капсулы сустава воспаленная ткань полностью удаляется, после чего начинается ее регенерация. Уже через 2 мес после операции во вновь сформировавшейся синовию нередко можно обнаружить признаки воспаления [17].

Для локальной лучевой терапии используется коллоидный раствор радиоактивного изотопа, который вводится в полость воспаленного сустава. Частицы радиоколлоида фагоцитируются синовиоцитами и могут быть обнаружены при микроскопическом исследовании в цитоплазме клеток СО [18]. Радиоактивный материал гомогенно распределяется в ее покровном слое. Благодаря такому избирательному накоплению препарата в зоне поражения обеспечивается интенсивное лучевое воздействие на клеточные элементы, участвующие в развитии хронического воспалительного процесса и расположенные в непосредственной близости от скопления радиоактивного материала. Непосредственным результатом облучения синовиальной оболочки является развитие лучевого синовита. Через 2 нед после внутрисуставного введения микросфер рения-188 в синовию отмечалось формирование воспалительного инфильтрата, содержащего плазматические клетки, гистиоциты и фибробласты [19]. Наряду с этим развиваются окклюзия множества капилляров синовиальных ворсин и очаговая пролиферация покровного слоя синовиоцитов. Через 4 нед воспалительные изменения уменьшаются, возрастает количество фиброцитов и коллагеновых волокон, в толще синовию видны микрочастицы коллоидного раствора. Через 12 нед клеточная инфильтрация субсиновиального слоя значительно уменьшается, наблюдаются фиброзированные сосуды и увеличение количества интерстициальной фиброзной ткани. Определяется частичная регенерация разрушенного покровного слоя. Через 24 нед можно видеть нарастание субсиновиального склероза и процесс регенерации покровного слоя синовию. В то же время суставной хрящ остается интактным.

Аналогичный результат был зафиксирован при внутрисуставном введении коллоидного раствора иттрия-90. Через 2 нед после инъекции в СО выявлялись круглоклеточные инфильтраты, состоящие из плазматических клеток, гистиоцитов и фибробластов [20]. Наблюдалась также тромботическая окклюзия многих капилляров синовиальных ворсин. Позднее воспалительный процесс быстро стихал, увеличивалось число фибробластов, развивались фиброзные изменения субсиновиального слоя и сосудов синовию. Окклюзия капилляров СО и фиброз субсиновиального слоя могут затруднять миграцию воспалительных клеток и уменьшать поступление провоспалительных факторов в очаг поражения.

Динамика морфологических изменений СО, наблюдавшаяся в эксперименте, хорошо согласуется с изменениями клинической симптоматики у пациентов, которым проводилась РСЭ. Вскоре после введения радиофармпрепарата в коленные суставы с хроническим артритом может отмечаться усиление локального дискомфорта, связанное с развитием лучевого синовита. У некоторых пациентов увеличиваются экссудативные изменения пораженных суставов [21]. Позднее обострение стихает и наблюдается существенное уменьшение симптомов хронического артрита, которое со-

четається с уменьшением толщины синовию по данным инструментального исследования. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год после РСЭ наблюдалось уменьшение толщины СО в среднем на 42%, и эта динамика сопровождалась отчетливым клиническим улучшением [22].

В настоящее время частота использования РСЭ в клинической практике разных стран резко различается, что может быть связано как с доступностью метода, так и с традициями национальной ревматологической службы. В Великобритании, по данным Британского общества ядерной медицины, за год выполняется около 100 процедур РСЭ, тогда как в Германии — 40–60 тыс. [23]. Неоднозначное отношение к данному методу может быть связано с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) его эффективности, соответствующих требованиям доказательной медицины. Так, L.L. Heuft-Dorenbosch и соавт. [24] при подготовке систематического обзора 297 публикаций на эту тему смогли выбрать лишь 7 работ, соответствующих критериям РКИ. Из этих 7 публикаций 5 исключены из анализа по другим причинам (некорректный набор больных, недостаточно подробное изложение данных и т. д.). В итоге авторы остановили свой выбор лишь на 2 работах, но в одной из них использовалась слишком маленькая доза радиоколлоида, а в другой сопоставлялись результаты введения триамцинолона гексацетонида в 14 и иттрия-90 в 11 коленных суставов. На этом материале не было выявлено преимуществ РСЭ по сравнению с внутрисуставным введением ГК. Однако слишком маленький объем выборки не позволяет сделать сколько-нибудь достоверное заключение об эффективности метода.

Между тем в публикациях, посвященных наблюдательным исследованиям, анализируются тысячи больных, которым проводилась РСЭ. Так, E. Kresnik и соавт. [25] в метаанализе обобщили данные о РСЭ 2190 суставов: благоприятный эффект зафиксирован в среднем в 72,5±17,0% случаев. При РА РСЭ была эффективна в среднем у 66,7±15,4% больных. Она давала более благоприятный результат при минимальных или умеренно выраженных рентгенологических изменениях суставов. K. Liepe [26] представил результаты РСЭ 577 суставов у 137 больных РА: иттрий-90 вводили в коленные суставы в дозе 185 МБк (n=58), в голеностопные, лучезапястные и плечевые суставы — в дозе 74–111 МБк. Для лечения суставов кистей и стоп использовали рений-186 в дозе 15–37 МБк. Эффект оценивали как отличный (симптомы отсутствуют), хороший (значительное уменьшение симптомов), удовлетворительный (небольшое улучшение) или неудовлетворительный (улучшение отсутствует). Отличный и хороший ответ был получен при лечении 57% коленных, 63% плечевых, 60% лучезапястных, 64% голеностопных и 53–55% мелких суставов кистей и стоп. Припухлость суставов и преходящее усиление боли после введения изотопа были зафиксированы в 7% случаев. Эти явления разрешались в течение месяца после процедуры.

R. Jacob и соавт. [27] опубликовали результаты лечения 38 коленных суставов у 38 пациентов с хроническими артритами (РА, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом). РА был у 18 из них. Авторы вводили иттрий-90 в дозе 370 МБк. Максимальный ответ зафиксирован в течение 18 мес после РСЭ. У 10 пациентов он был расценен как отличный, у 9 — как очень хороший, у 11 — как хо-

роший. У 8 больных лечение было неэффективным. Через 3 года эффект сохранялся в 68% случаев. Y. Wong и соавт. [28] проводили локальную лучевую терапию иттрием-90 167 крупных и средних суставов у 119 больных, в том числе 83 суставов у больных РА и псориатическим артритом. Удовлетворительный результат РСЭ при этих заболеваниях был получен в 56–60% случаев.

R. Gamp [29], применявший эрбий-169 для лечения мелких суставов, получил благоприятные результаты в 70% случаев после введения радиоколлоида в пястно-фаланговые суставы и в 54% после РСЭ проксимальных межфаланговых суставов. A. Kahan и соавт. [30] оценивали эффективность эрбия-169 в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у больных РА, которые ранее без эффекта получали инъекции ГК в суставы кистей. Через 6 мес после введения радиоколлоида уменьшение боли и припухлости достигнуто соответственно в 92 и 82% случаев, увеличение подвижности суставов — в 64%, а при использовании плацебо — соответственно в 72, 53 и 42% случаев.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины, показанием для РСЭ является недостаточная эффективность 6-месячной системной терапии или как минимум однократного внутрисуставного введения ГК [31]. Немецкое общество ядерной медицины считает основным показанием для РСЭ хронический синовит с рецидивирующими экссудативными изменениями суставов у больных РА, спондилоартритами, остеоартритом, микрокристаллическими артритами, виллонодулярным синовитом и артропатией при гемофилии. Немецкое ревматологическое общество предлагает использовать рений-186 или иттрий-90 для введения в крупные или средние суставы при наличии рецидивирующих экссудативных изменений [32]. Для введения в мелкие суставы кистей и стоп рекомендован эрбий-169.

Перед РСЭ, помимо клинического обследования, целесообразно провести УЗИ суставов. Наличие разорвавшейся кисты Бейкера является противопоказанием для РСЭ. В то же время неразорвавшаяся киста не считается препятствием для выполнения данной процедуры. Введение радиофармпрепаратов в плечевой сустав противопоказано при наличии тяжелого повреждения вращательной манжеты плеча.

В некоторых случаях для уточнения характера суставной патологии требуется рентгенография или МРТ.

Из сустава радиоколлоид выводится частично по лимфатическим сосудам. Иммобилизация сустава в течение 48 ч после процедуры позволяет минимизировать потерю препарата и облучение лимфатических узлов. В течение 4 сут после РСЭ больному показано амбулаторное наблюдение в связи с возможностью развития неблагоприятных реакций (преходящее усиление артралгий, лихорадочные реакции, отек тканей). Эффект лечения можно оценить через 4–6 мес после процедуры. Через 6 мес решается вопрос о целесообразности повторения РСЭ. Результат РСЭ во многом может зависеть от характера распределения изотопа. Гомогенное распределение препарата способствует адекватному облучению СО и более благоприятному эффекту. При этом доля синовиальной ткани, которая подвергается эффективному облучению, может варьироваться в зависимости от степени ее утолщения, конфигурации поверхности, величины сустава, количества введенного изотопа, энергии его излучения и периода полураспада.

Идеальный изотоп для РСЭ должен обеспечивать β -излучение при минимальном фоновом β -излучении или без него, иметь короткий период полураспада, высокую химическую чистоту при отсутствии токсических свойств, быть полностью биоразлагаемым и иметь приемлемое соотношение стоимости и эффективности [33]. Возможность эффективного лучевого воздействия на клеточные элементы, находящиеся в очаге хронического воспаления, зависит от способности изотопа создавать достаточную поглощенную дозу ионизирующей радиации в пределах пораженной ткани. Поэтому выбор конкретного препарата базируется в первую очередь на ожидаемых значениях толщины и объема СО воспаленного сустава. При этом ключевое значение имеет энергия β -частиц радиофармпрепарата, определяющая профиль поглощенной дозы целевой ткани. Она определяет глубину проникновения β -излучения и его терапевтический диапазон (расстояние от источника излучения, на котором поглощается 90% энергии). В табл. 1 приведена характеристика радиоактивных изотопов, применявшихся для РСЭ.

Таблица 1. Характеристика радионуклидов, применявшихся для РСЭ

Радионуклид	Максимальная энергия β -излучения, МэВ	Период полураспада	Пробег β -частиц, мм максимальный	минимальный	Терапевтический интервал
Иттрий-90	2,25	2,7 сут	11	3,6	2,8
Рений-186	1,07	3,7 сут	3,6	1,2	1,0
Фосфор-32	1,71	14,4 сут	7,9	2,6	2,2
Диспрозий-165	1,28	2,3 ч	5,6	1,4	1,3
Золото-198	0,962	2,7 сут	3,9	0,8	0,9
Гольмий-166	1,85	1,13 сут	8,7	2,2	2,1
Самарий-153	0,263	1,93 сут	3,1	0,7	0,7
Рений-188	2,12	17 ч	10	3,1	2,1
Эрбий-169	0,34	9,4 сут	1,0	0,3	0,24
Лютеций-177	0,5	6,73 сут	2,0	0,67	0,6

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Выбор препарата и необходимой дозы при лечении разных суставов

Изотоп	Целевой сустав	Вводимая активность, МБк	Размер частиц, нм
Иттрий-90	Коленный	185	10–100
Рений-186	Тазобедренный, плечевой, локтевой, лучезапястный и голеностопный	74–185	5–10
Фосфор-32	Коленный, локтевой, голеностопный	11–74	500–2000
Диспрозий-165	Коленный, тазобедренный, голеностопный	10 000–11 000	3000–8000
Золото-198	Коленный	185	3000
Гольмий-166	Коленный	1110	1200–12 000
Самарий-153	Коленный	555	1600–2200
Рений-188	Коленный	555–925	500–1000
Эрбий-169	Мелкие суставы кистей и стоп	37	10
Лютеций-177	Локтевые суставы	333	1700

Для выбора соответствующего препарата суставы подразделяют на три категории: мелкие (например, суставы кистей), средние (лучезапястные, локтевые) и крупные (коленные, тазобедренные). Обычно для лечения мелких суставов используется коллоидный цитрат эрбия-169. Максимальная энергия данного изотопа обеспечивает наилучшее проникновение его β -частиц в СО на глубину до 1,0 мм. Радиоколлоид гольмия-166 также применяется для лечения мелких суставов. Иттрий-90, имеющий самый широкий терапевтический диапазон, обычно вводится в крупные суставы. Рений-186 чаще используется для РСЭ средних суставов (табл. 2).

Следует отметить, что радиоколлоид может вводиться одновременно в несколько суставов, например в лучезапястные суставы, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кистей. Однако общая активность введенного одномоментно изотопа для взрослых не должна превышать 400 МБк. Суммарная активность, которую пациент получает в течение года, должна быть не более 750 МБк [34]. РСЭ может выполняться повторно, но при этом количество вводимого препарата уменьшают [35]. Например, при первой РСЭ в коленный сустав обычно вводят 185 МБк иттрия-90. При необходимости его можно ввести повторно в количестве 111 МБк. Изотопы, применяемые для РСЭ, обычно используются в форме коллоидных растворов. Размер их частиц должен быть достаточно мал, чтобы обеспечить возможность фагоцитоза, и достаточно велик, чтобы минимизировать утечку препарата из полости сустава по лимфатическим сосудам. В этом случае доза облучения нецелевых тканей будет незначительной.

Ранее в России для лечения РА с хорошим эффектом применяли коллоидное золото-198 [36]. Однако наличие у данного изотопа фонового γ -излучения повышало риск облучения медицинского персонала и требовало пребывания пациентов в специальных условиях. В 90-е годы его производство в России было прекращено, и долгое время радиофармпрепараты для РСЭ были недоступны. Недавно в России был разработан отечественный генера-

тор вольфрам-188/рений-188, что позволяет получать рений-188 непосредственно в клинике. В настоящее время за рубежом для РСЭ в основном применяются радиофармпрепараты, которые производятся на ядерных реакторах, их доставляют в клиники по предварительным заказам. Из-за быстрого периода полураспада эти препараты нельзя долго хранить, что осложняет возможность их использования.

Генератор вольфрам-188/рений-188 после поступления в лечебное учреждение может быть использован в течение нескольких месяцев для приготовления радиофармпрепарата для конкретного больного. Свойства рения-188 позволяют проводить РСЭ суставов средних и крупных размеров, включая коленные, тазобедренные, голеностопные, локтевые. [37]. Можно визуализировать его локализацию с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, оценивать накопление в ткани и рассчитывать поглощенную дозу, а также проводить дозиметрическое планирование [38].

В настоящее время Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (Обнинск) координирует разработку двух оригинальных препаратов для РСЭ на основе рения-188. Это изотоп, адсорбированный на микросферах альбумина с размером частиц 5–10 мкм, и коллоидный раствор. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается хорошая фиксация препаратов в коленном суставе при незначительном его накоплении в печени и других нецелевых органах и тканях. В эксперименте через 21 сут после введения изотопа отмечалось подавление синовита [39].

Отсутствие доступных радиофармпрепаратов для РСЭ в России является препятствием для ее использования в клинической практике. Развитие этого метода в нашей стране позволит проводить лечение, сегодня доступное только за рубежом. Необходима кооперация радиологов и ревматологов для проведения исследований эффективности рения-188 у пациентов с рецидивирующими синовитами, не поддающимися стандартной медикаментозной терапии.

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
2. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
3. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
4. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):99-106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-99-106
5. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонализированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4-17. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-4-17
6. De Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):513-22. doi: 10.1002/art.38273
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
8. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):115-24.
9. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, et al. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1800-2. doi: 10.3899/jrheum.090348.
10. Canete JD, Celis R, Moll C, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):751-6. doi: 10.1136/ard.2008.089284.
11. Klarenbeek PL, de Hair MJ, Doorenspleet ME, et al. Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):1088-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200612
12. Fearon U, Grioso K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):260-8
13. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
14. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct;4(10):525-33. doi: 10.1038/ncprheum0898
15. Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83. [Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):78-83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
16. Liepe K, Крылов ВВ. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):714-20. [Liepe K, Krylov VV. Radiosynoviorthesis in therapy for inflammatory joint disorders. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):714-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-714-20
17. Ostergaard M, Ejbjerg B, Stoltzenberg M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar; 60(3):233-6
18. Webb FW, Lowe J, Bluestone R. Uptake of colloidal radioactive yttrium by synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1969 May;28(3):300-2.
19. Wang SJ, Lin WY, Chen MN, et al. Histologic study of effects of radiation synovectomy with Rhenium-188 microsphere. *Nucl Med Biol*. 2001 Aug;28(6):727-32.
20. Pavelka K, Meier-Ruge W, Müller W, Fridrich R. Histological study of effects of colloidal 90 yttrium on knee joint tissues of rabbits. *Ann Rheum Dis*. 1975 Feb;34(1):64-9
21. Sledge CB, Zuckerman JD, Zalutsky MR, et al. Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *Arthritis Rheum*. 1986 Feb;29(2):153-9
22. Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, et al. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med*. 1999 Aug;40(8):1277-84
23. Merashli M, Al-Nahhas A, Jawad AS. Yttrium-90 radiation synovectomy revisited. *Nucl Med Commun*. 2016 Jan;37(1):99-100. doi: 10.1097/MNM.0000000000000408
24. Heuft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2000 Aug;59(8):583-6.
25. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul;23(7):683-8
26. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Oct; 32(10):3219-24
27. Jacob R, Smith T, Prakasha B, Joannides T. Yttrium-90 synovectomy in the management of chronic knee arthritis: a single institution experience. *Rheumatol Int*. 2003 Sep;23(5):216-20.
28. Wong Y, Cherk MH, Powell A, et al. Efficacy of yttrium-90 synovectomy across a spectrum of arthropathies in an era of improved disease modifying drugs and treatment protocols. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jan; 17(1):78-83. doi: 10.1111/1756-185X.12182.
29. Gamp R. Die Radiosynoviorthese im Handbereich. *Akt Rheumatol*. 1995;(8):165-7
30. Kahan A, Mødder G, Menkes CJ, et al. 169 Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):722-6

О Б З О Р Ы

31. Clunie G, Fischer M; EANM. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Mar; 30(3):BP12-6
32. Beil FT, Rüther W. Indikationen und Kontraindikationen zur Radiosynoviorthese. *Z Rheumatol*. 2015 Nov;74(9):780-5. doi: 10.1007/s00393-015-1627-9
33. Ahmad I, Nisar H. Dosimetry perspectives in radiation synovectomy. *Phys Med*. 2018 Mar;47:64-72. doi: 10.1016/j.ejmp. 2018.02.015
34. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Kobylecka M. Radionuclide synovectomy - essentials for rheumatologists. *Reumatologia*. 2016;54(3):108-16. doi: 10.5114/reum.2016. 61210
35. Mäkelä OT, Lammi MJ, Uusitalo H, et al. Analysis of lapine cartilage matrix after radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):43-9
36. Олюнин ЮА, Балабанова РМ, Дроздовский БЯ, Иконников АИ. Радиоизотопная синовэктомия в комплексном лечении ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 1989;(5):58-62. [Olyunin YuA, Balabanova RM, Drozdovskii BYa, Ikonnikov AI. Radioisotopic synovectomy in the complex treatment of rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1989;(5): 58-62. (In Russ.)].
37. Lee EB, Shin KC, Lee YJ, et al. 188Re-tin-colloid as a new therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun*. 2003 Jun;24(6):689-96
38. Зверев АВ, Крылов ВВ, Ханов АГ и др. Радиосиновэктомия — метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):36-41. [Zverev AV, Krylov VV, Khanov AG, et al. Radiosynovectomy is a method of treating inflammatory diseases of the joints using isotopes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1): 36-41. (In Russ.)].
39. Зверев АВ, Клементьева ОЕ, Жукова МВ и др. Доклиническая оценка терапевтического потенциала лекарственного препарата на основе микросфер альбумина 5–10 мкм с рением-188. *Русский медицинский журнал*. 2018;(10):1-5. [Zverev AV, Klement'eva OE, Zhukova MV, et al. Preclinical assessment of therapeutic potential of the drug based on albumin microspheres 5-10 µm with rhenium-188. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;(10):1-5. (In Russ.)].

Поступила 1.11.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.