

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор и его клиническое применение



¹Костеников Н.А., ²Жуйков Б.Л.

¹ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

²Институт ядерных исследований РАН, г. Москва.

История метода

1. Первые упоминания о генераторах рубидия-82 относятся к концу 60-х годов. Генераторы разрабатывались в США, Швейцарии, Канаде, Франции, России.
2. В настоящее время регулярное изготовление генераторов производится компанией GEHealthcare (США) под названием Cardiogen®. Генератор укомплектован автоматической инъекционной системой фирмы BRASSO.
3. Первый отечественный генератор рубидия-82 ГР-01, использованный в клинической практике, был разработан в 2007 г. ИЯИ РАН совместно с ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова». Система была оснащена отечественной инъекционной полуавтоматической системой.
4. В 2009-14 гг в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» были проведены доклинические, а затем и клинические испытания $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора.
5. В настоящее время $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор зарегистрирован в РФ и ^{82}Rb -хлорид разрешен к применению в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ России.
6. К настоящему времени на ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом обследовано более 220 кардиологических и онкологических больных.

Внутренняя конструкция ГР-01, контейнер и транспортная упаковка



Генератор рубидия-82 ГР-01 состоит из генераторной колонки, которая помещена в защитный контейнер из стали и вольфрама. Колонка содержит *суспензию гидратированного диоксида олова*, на которой нанесен материнский радионуклид стронций-82. Дочерний радионуклид рубидий-82 образуется в виде изотонического раствора ^{82}Rb -хлорида при распаде стронция-82 и элюируется из генератора физиологическим раствором.

Преимущества генераторного способа производства

1. Радиофармпрепарат « ^{82}Rb -хлорид» получают непосредственно из генератора и одновременно вводят пациенту.
2. При генераторном способе производства РФЛП не требуется использование дорогостоящего циклотронно-радиохимического комплекса, что обеспечивает низкую себестоимость РФЛП.
3. С использованием одного генератора возможно получить от 300 до 800 диагностических доз РФЛП, в зависимости от стартовой радиоактивности генератора режима использования.
4. Следствием короткого периода полураспада (76 с) радионуклида рубидия-82 являются:
 - *низкая лучевая нагрузка на пациента (менее 0,5 мЗв/исследование),*
 - *возможность многократного повторения процедур ПЭТ-КТ с этим РФЛП,*
 - *короткое время ПЭТ-исследования в покое и с нагрузкой, которое с ^{82}Rb -хлоридом занимает 40-50 минут, тогда как с ^{13}N -аммонием - более 2,5 часов.*

Физико-техническая характеристика генератора ГР-01

- Сорбент: гидратированный оксид олова (суспензия)
- Период полураспада ^{82}Sr : 25,55 суток
- Период полураспада ^{82}Rb : 76 с
- Рабочий период генератора: **60** суток и более
- Время полного восстановления генератора: 15 мин
- Радиоактивность ^{82}Sr в генераторе: 4,0 ГБк (от 1,8 до 5,9 ГБк)
- Рабочий объём генераторной колонки: 1,6 мл
- Объём физ. раствора в колонке: 0,7 мл
- «Мертвый» объём: 2,7 мл
- Общий объём физ. раствора в системе: 4,7 мл
- Выход ^{82}Rb при объёме элюата более 10 мл: не менее 70 %
- Диагностический объём РФЛП: 5-25 мл (**15** мл в среднем)
- Объём элюата за период работы генератора: до 30 л

Процедура элюирования генератора

- Линии элюирования генератора и введения РФЛП устанавливаются на генератор и снимаются ежедневно в стерильных условиях.
- В наших исследованиях с генератором ГР-01 ведение РФЛП проводится по методике «с постоянным временем введения» (14 сек в среднем): вводится от 5,0 до 25,0 мл РФЛП со скоростью от 18 до **90** мл/мин.
- По мере старения генератора объем РФЛП и скорость элюирования возрастают.
- Лимитирующие факторы: максимальная допустимая скорость элюирования; для данного типа генераторов составляет **90** мл/мин.
- Генератор подвергается автостерилизации, поэтому срок его службы при соблюдении условий эксплуатации составляет не менее 2 месяцев.

Введение РФЛП с помощью программируемого насоса (полуавтоматический режим)

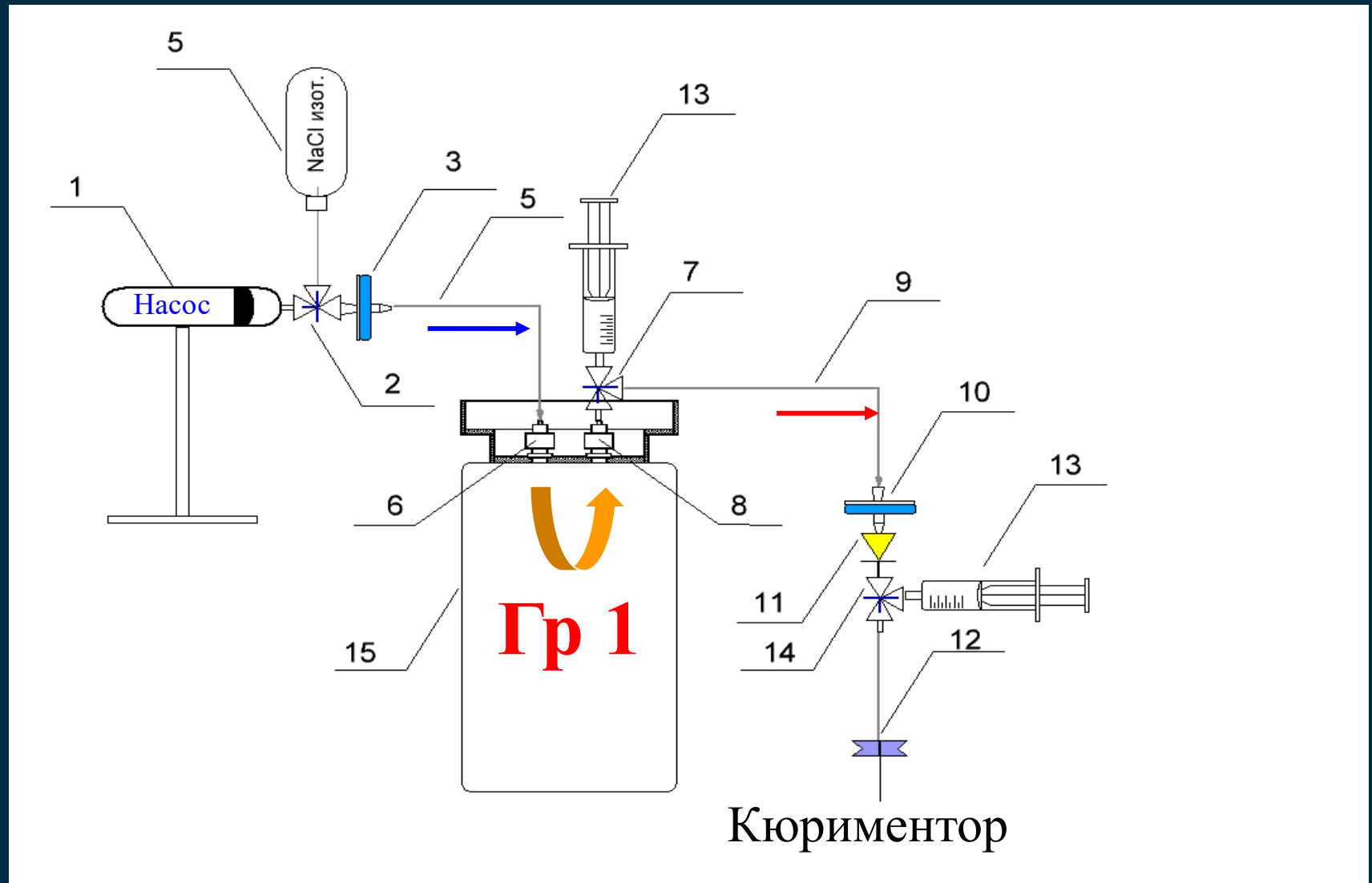


Схема введения РФЛП: программируемый шприцевой насос (1), линии элюирования (2-6), линии введения РФЛП (7-13).

Процедура измерения радиоактивности элюата ^{82}Rb -хлорида

1. Линия элюирования.
2. Линия введения РФЛП.

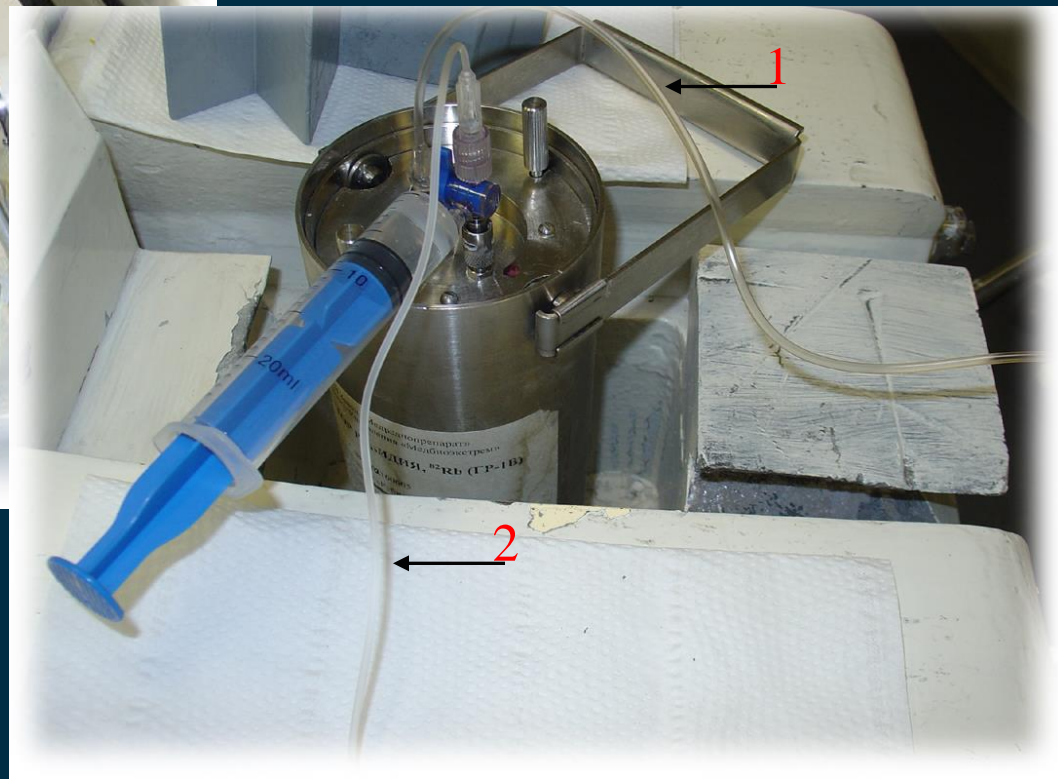


Схема введения ^{82}Rb -хлорида с помощью автоматизированной инъекционной системы (АИС)

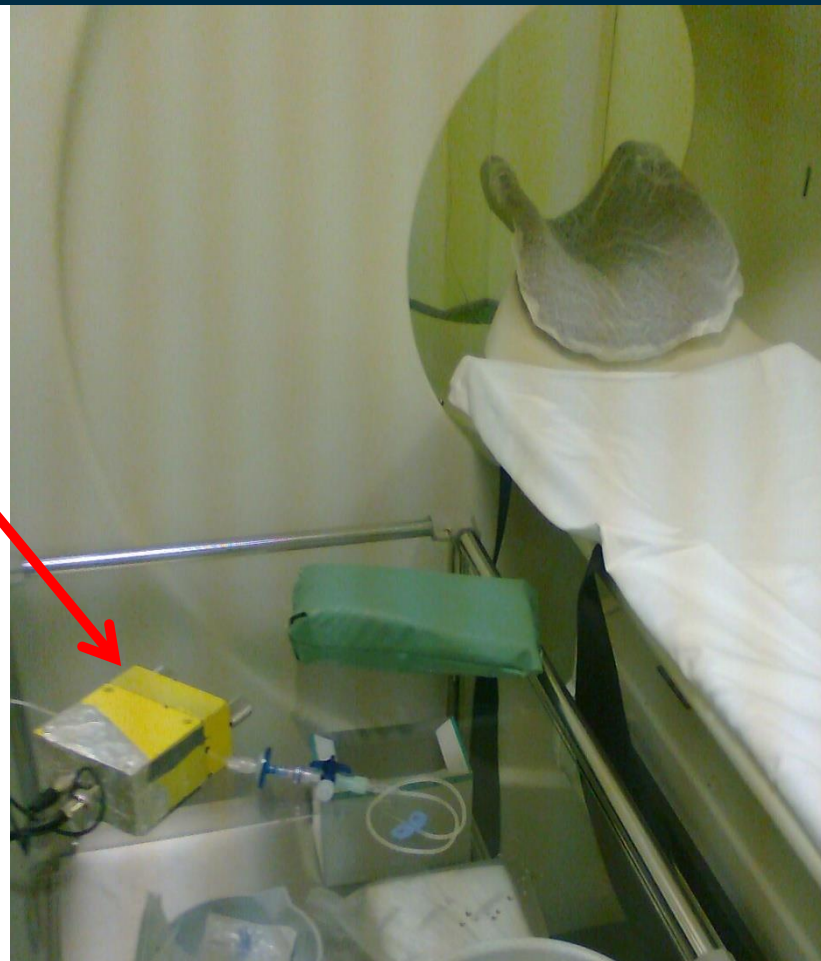
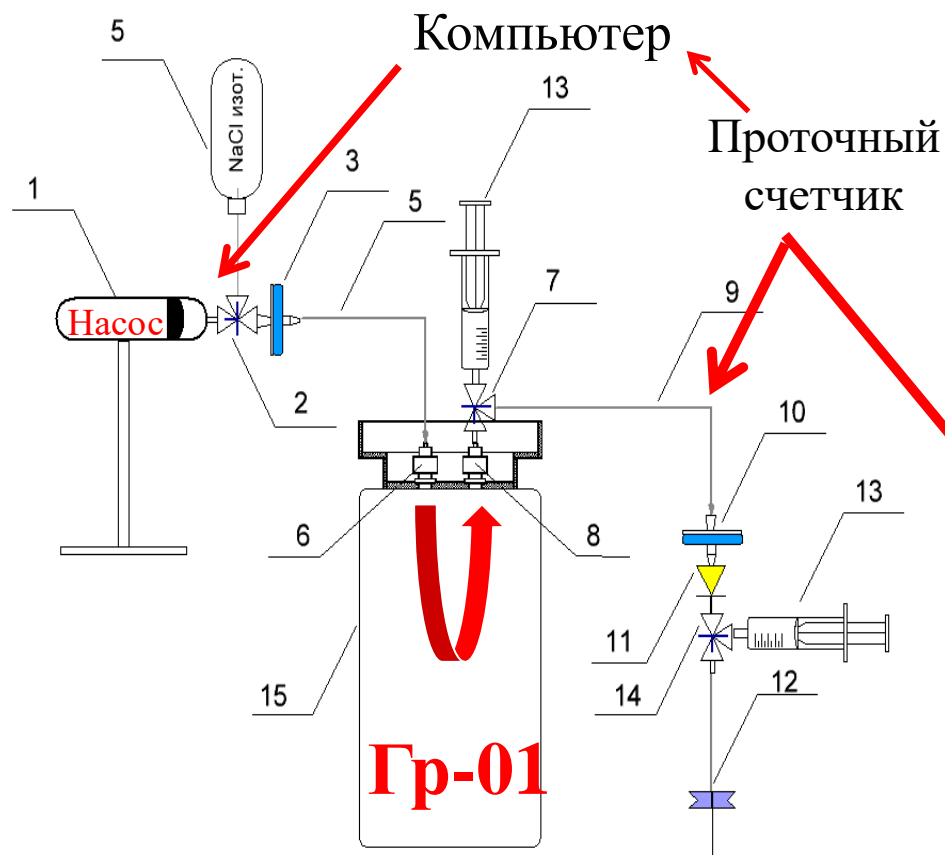
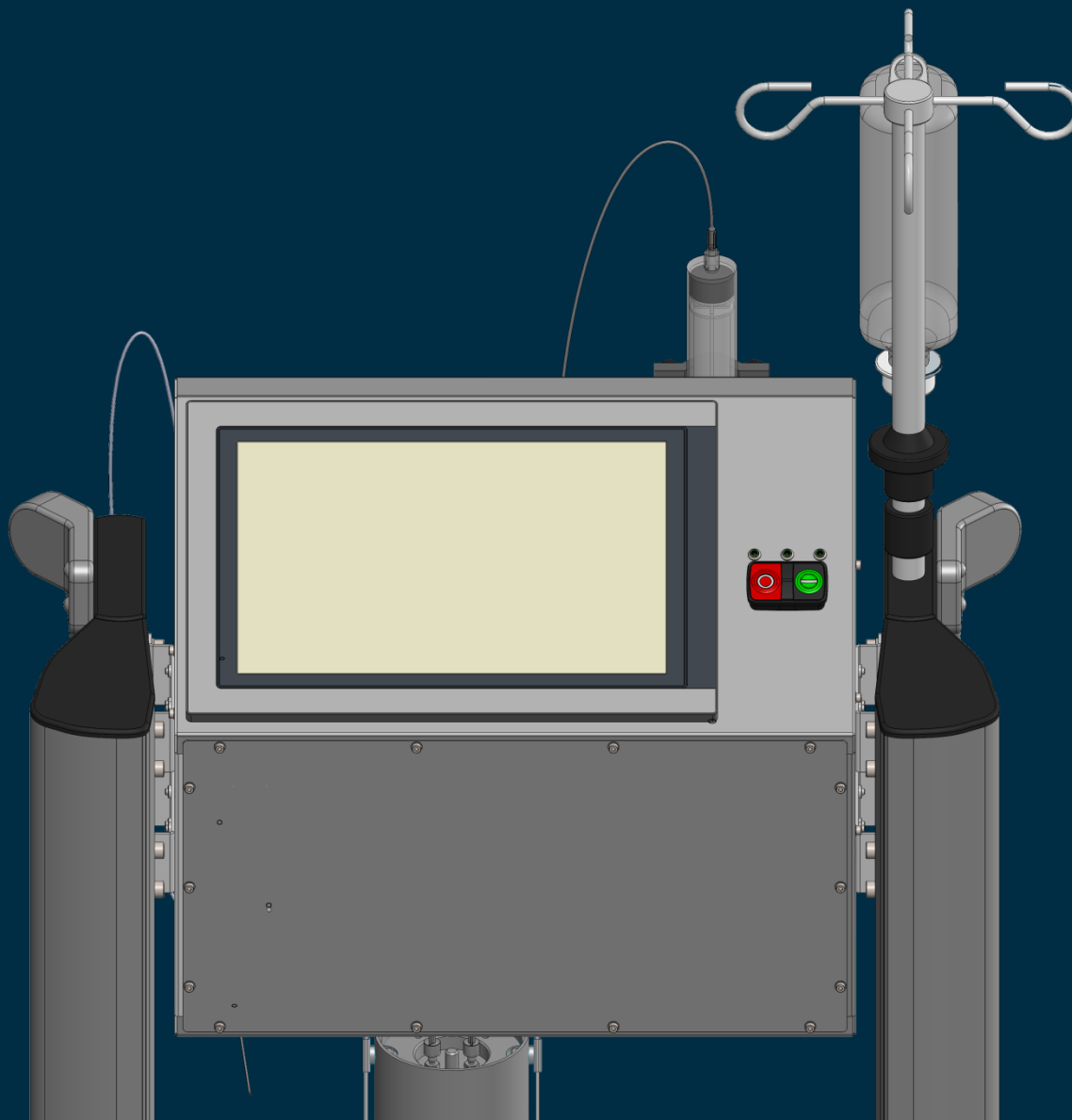


Схема введения РФЛП с помощью АИС: АИС (1), линии элюирования (2-6), и линии введения РФЛП с проточным счетчиком (7-13).

Макет автоматической инъекционной системы (АИС)



Компактный вариант АИС (схема)



ПЭТ-исследования с ^{82}Rb -хлорида в клинической практике:

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор в кардиологии

$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор разрабатывался для использования в кардиологии*.

Рубидий-82 транспортируется в миокард K^+/Na^+ -АТФ-зависимым насосом пропорционально регионарной перфузии. Уровень накопления радиоактивной метки зависит от скорости работы K^+/Na^+ -насоса и от уровня перфузии участков миокарда.

Количественный анализ данных осуществляется программным способом с использованием динамического протокола сканирования, который позволяет построить кривые активность/время накопления и выведения РФЛП в миокарде, и кровотоке (в полости левого желудочка).

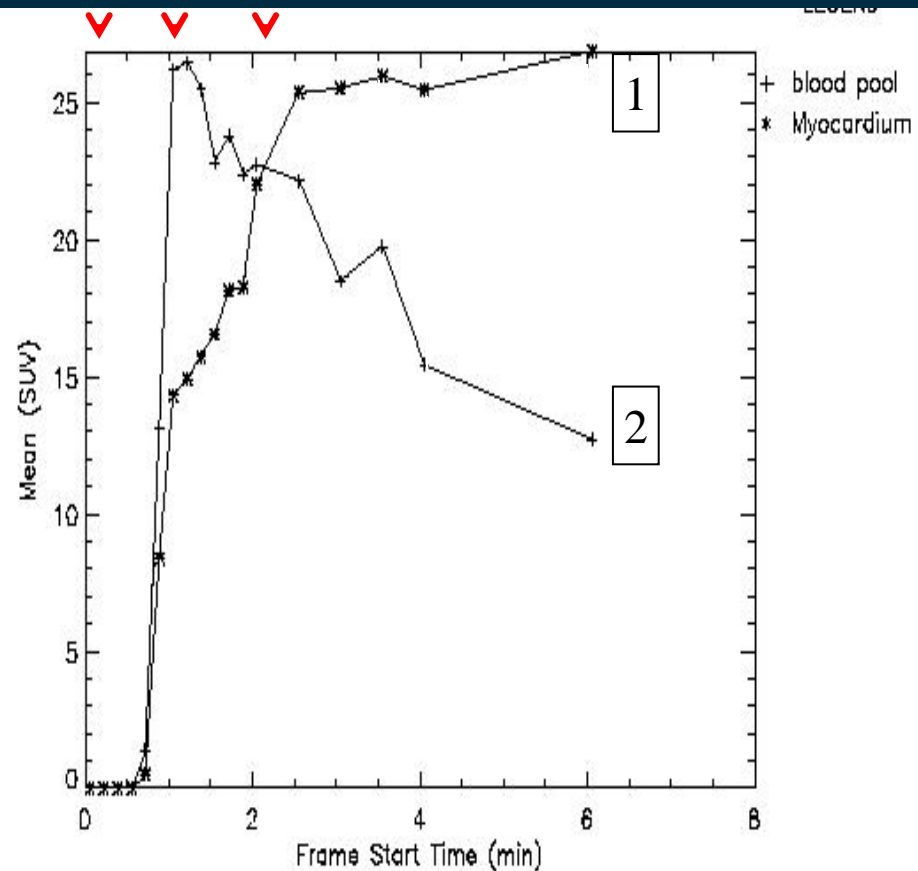
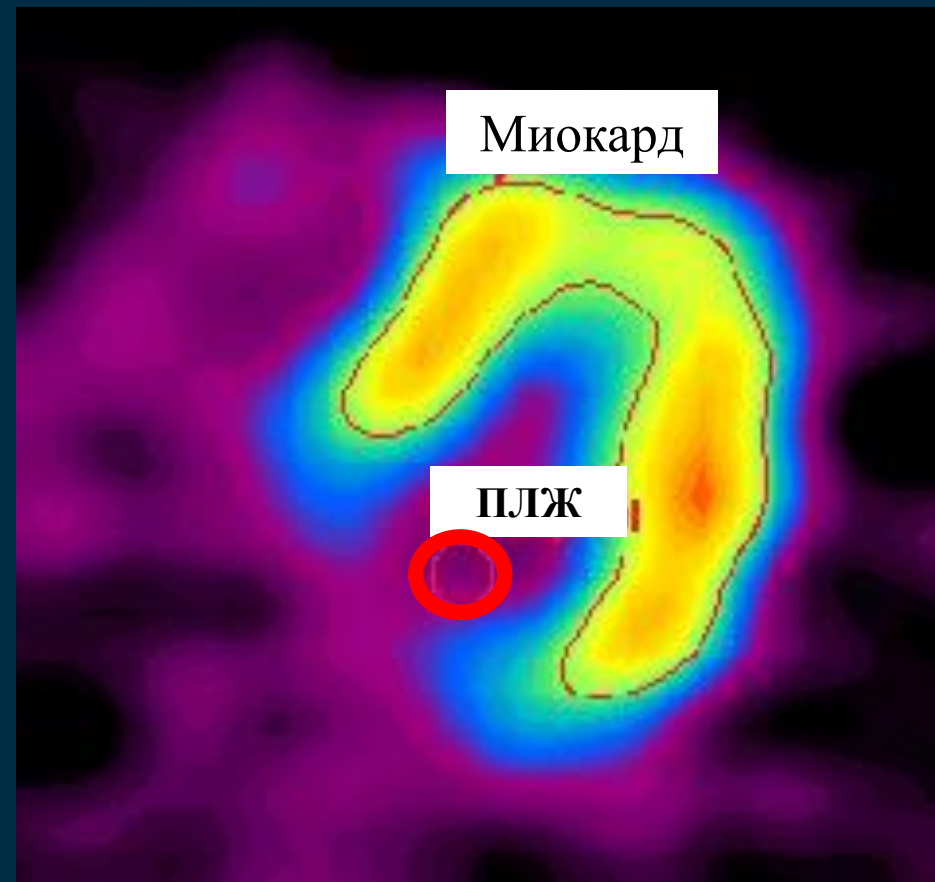
Входная функция рассчитывается по накоплению и выведению РФЛП в полости левого желудочка.

* Данные об исследованиях в кардиологии были любезно предоставлены д.м.н., проф. Д.В. Рыжковой.

Позитронограмма сердца человека, полученная с ^{82}Rb -хлоридом

Изображение миокарда и полости левого желудочка (ПЛЖ) у пациента без ИБС

Кривые активность/время накопления и выведения радиоактивности в миокарде (1) и полости левого желудочка (2)



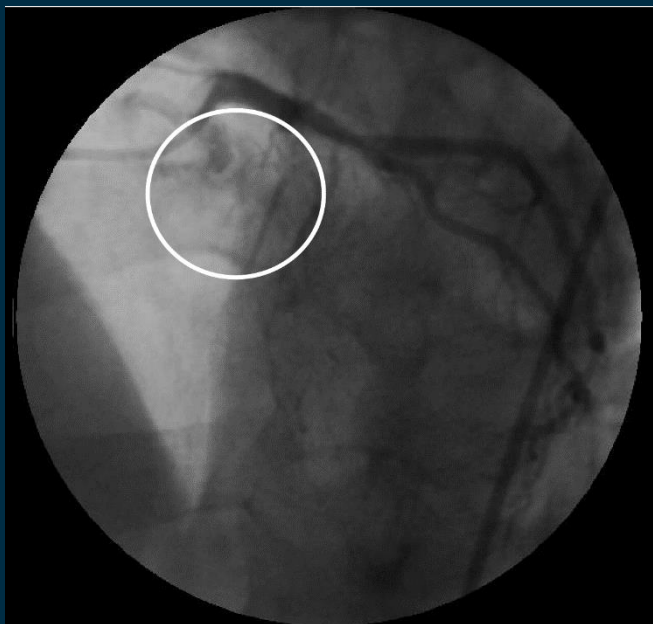
ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом в кардиологии

Нами было обследовано **150** больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения I-IV функционального класса, постинфарктный кардиосклероз).

Диагноз **ИБС** был установлен на основании комплексного обследования, включая данные анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования, рентгеновской коронарографии. По показаниям дополнительно была выполнена ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Стенокардия напряжения была диагностирована у всех 150 пациентов.

Проведенные исследования показали, что чувствительность и специфичность ПЭТ с РФЛП ^{13}N -аммонием и ^{82}Rb -хлоридом являются высокими, достоверно не различаются и составляют 96% и 82% соответственно, что согласуется с данными мировой литературы о диагностических возможностях метода.

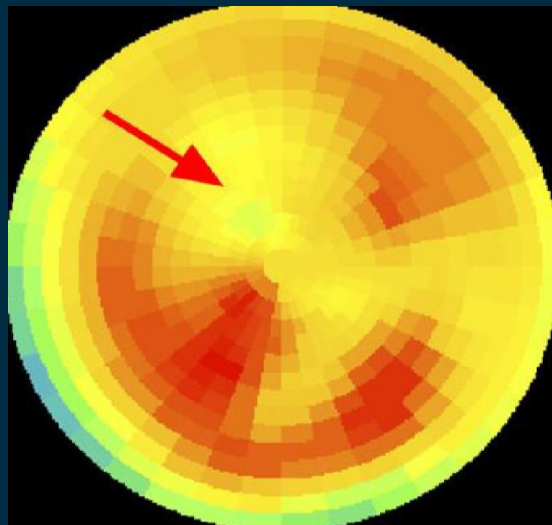
Рентгеновская коронарография



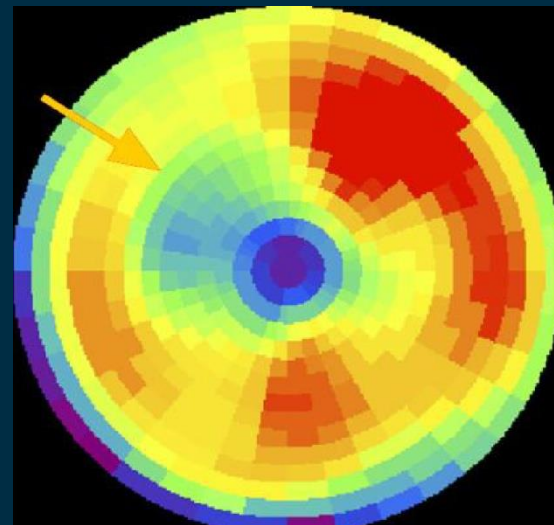
Окклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в среднем сегменте (круг). Ретроградное заполнение из бассейна правой коронарной артерии

ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом

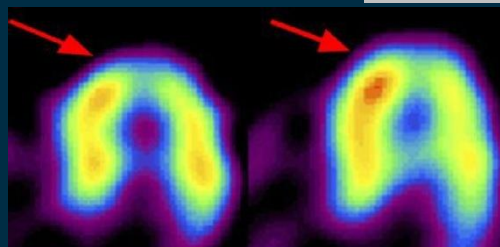
ПЭТ в покое



ПЭТ на фоне стресс-теста



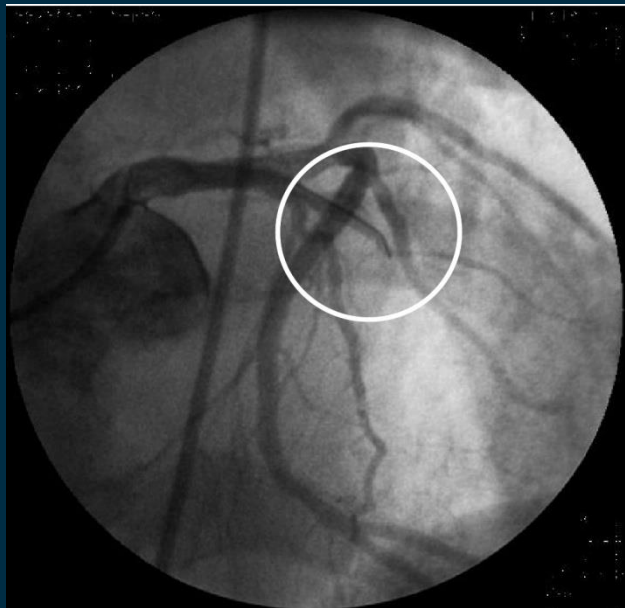
Полярные карты ЛЖ.



Срезы по горизонтальной оси.

Ишемия миокарда области верхушки и межжелудочковой перегородки

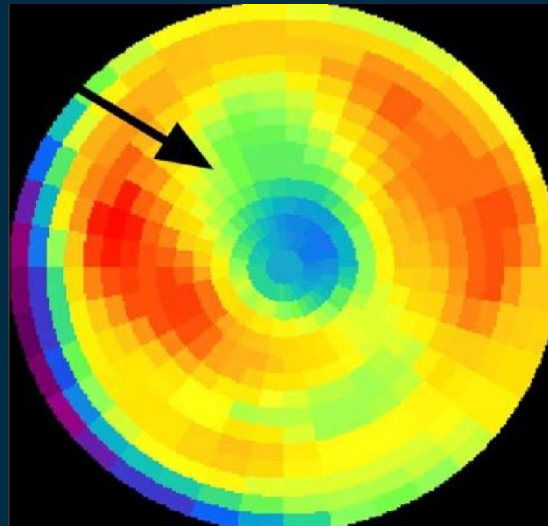
Рентгеновская коронарография



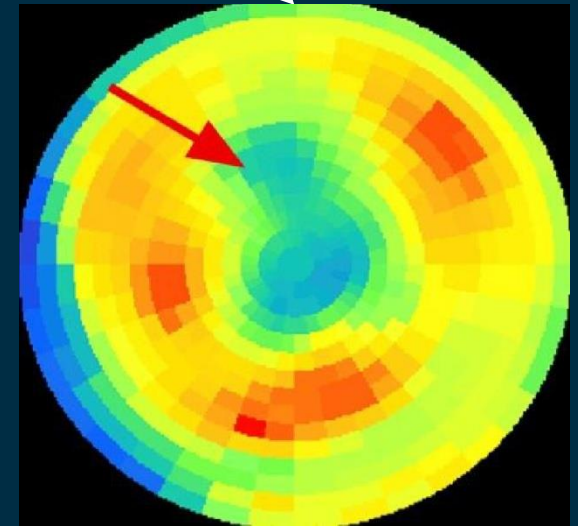
Окклюзия передней
межжелудочковой артерии
в среднем сегменте (круг).

ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом

ПЭТ в покое



ПЭТ на фоне
стресс-теста



Полярные карты ЛЖ.

Постинфарктный кардиосклероз в области
верхушки и передней стенки левого желудочка
(стрелки).

Двухиндикаторное ПЭТ-исследование
(с ^{82}Rb -хлоридом и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой)
у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом
и жизнеспособным миокардом

Постинфарктный кардиосклероз

Жизнеспособный миокард

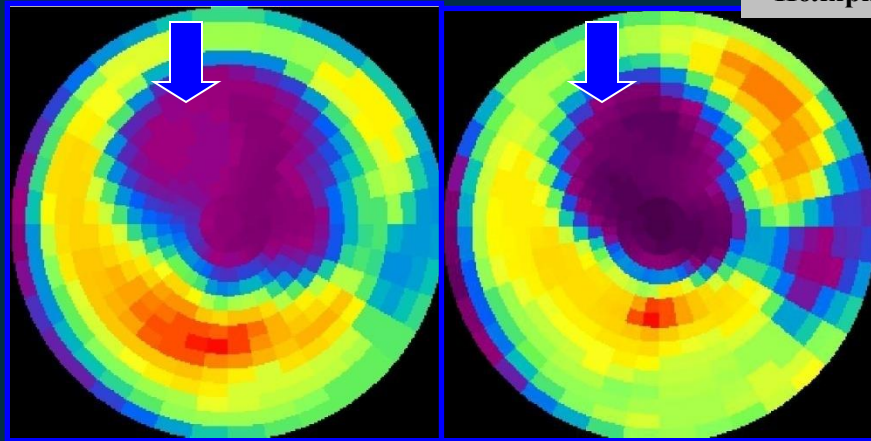
перфузия

метаболизм

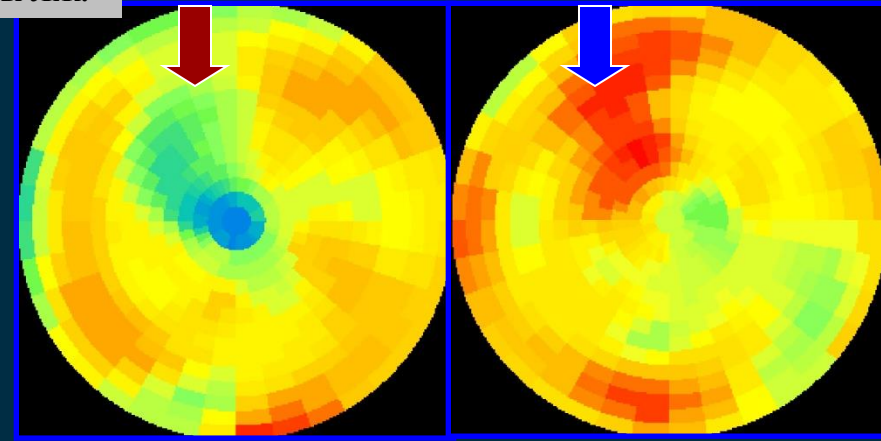
перфузия

метаболизм

Полярные карты ЛЖ.



«перфузионно-метаболическое
соответствие»



«перфузионно-метаболическое
несоответствие»

ПЭТ-исследования с ^{82}Rb -хлорида в онкологии

- Уровень накопления рубидия-82 в опухоли пропорционален ее перфузии и зависит от скорости работы K^+/Na^+ -АТФ-зависимого насоса.
- Было обследовано **70** онкологических больных со злокачественными (42 пациента) и доброкачественными (28 пациентов) опухолями. Из них: с заболеваниями бронхолегочной системы 36 человек, с объемными образованиями ГМ – 23, со злокачественными лимфомами – 11. У всех 42 больных (100%) со злокачественными опухолями было обнаружено очаговое повышенное накопление РФЛП в новообразованиях*.
- В доброкачественных гиповаскулярных опухолях накопление РФЛП оказалось низким.
- Исследования выполнялись в динамическом режиме.

* *Kostenikov N.A., Zhuikov B.L., Chudakov V.M. et al. Application of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator in neurooncology //Brain and Behavior. 2019, v.9, pp. 316-330.*

Распределение пациентов в группе (n=23)

Диагноз	n	%
Мультиформная глиобластома	8	35
Злокачественная менингиома	2	9
Доброкачественная глиома	3	13
Доброкачественная менингиома	1	4
АВМ	4	17
Послеоперационная киста	5	22

Количественный анализ ПЭТ-данных включает определение следующих критериев:

1. Степени васкуляризации (СВ) – отношение радиоактивности в опухоли к неизменной коре головного мозга (ГМ) в сосудистой фазе.
2. Индекса накопления (ИН) – отношение радиоактивности в опухоли к неизменной коре ГМ в тканевой фазе.
3. Построение и анализ кривых активность/время для опухоли и неизменной коры ГМ.
4. Сопоставление данных ПЭТ-КТ и МРТ о локализации, размерах и структуре опухоли.
5. Построение и анализ кривых активность/время для спорных (ПЭТ-КТ / МРТ) участков опухоли и ГМ.

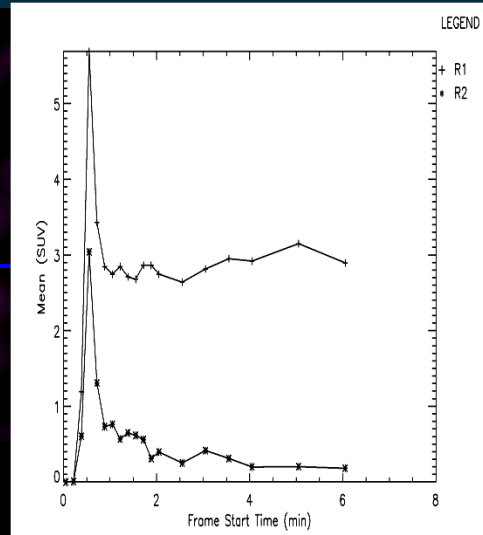
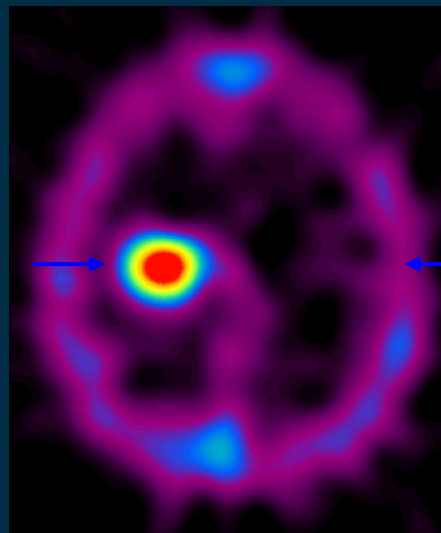
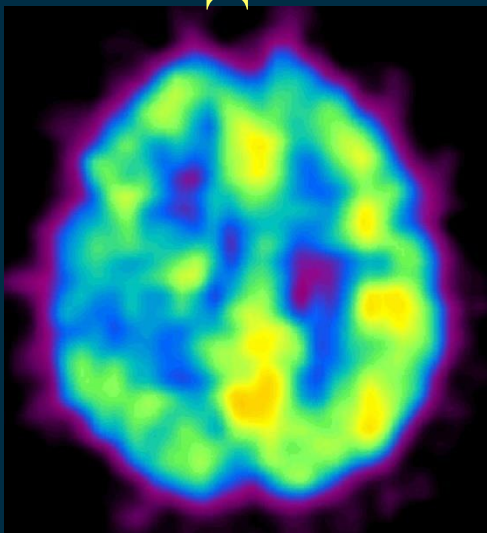
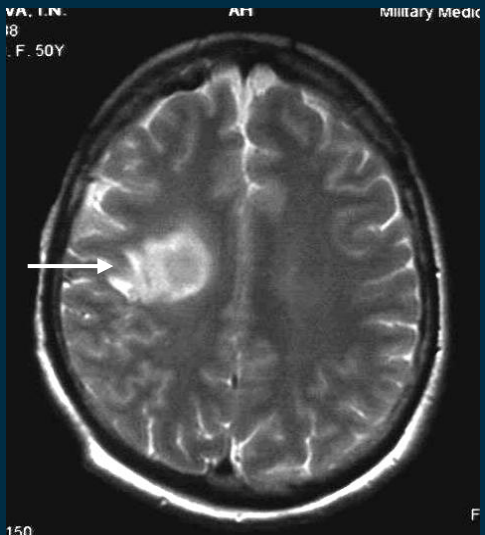
ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{82}Rb -хлоридом у больных с образованиями в ГМ

Мультиформная глиобластома

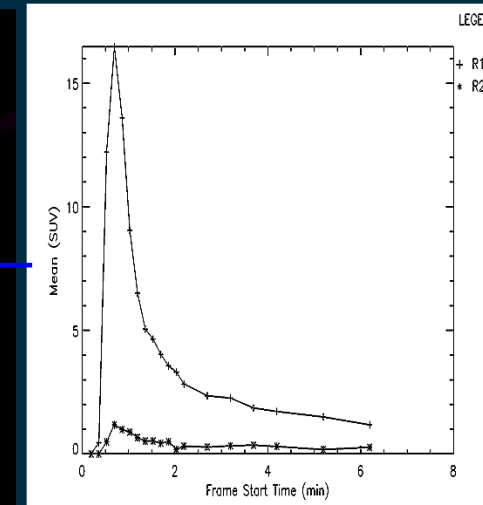
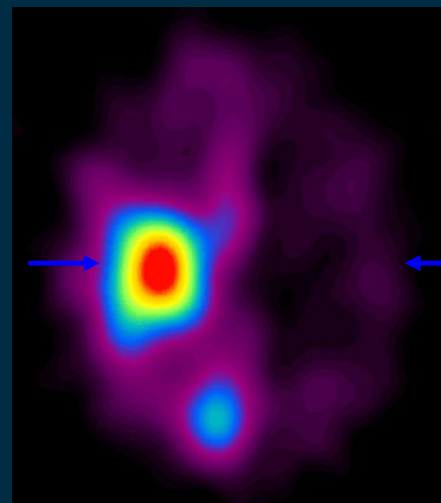
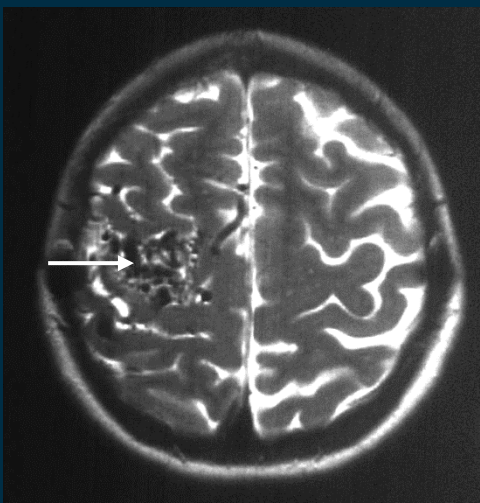
^{18}F -ФДГ-ПЭТ

^{82}Rb -хлорид-ПЭТ

MRI



Артерио-венозная мальформация (АВМ)



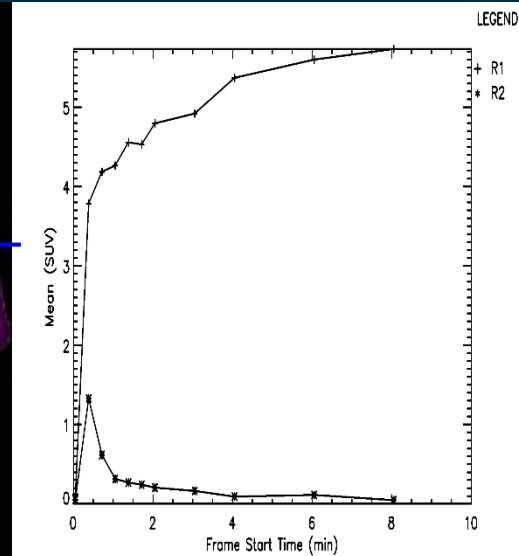
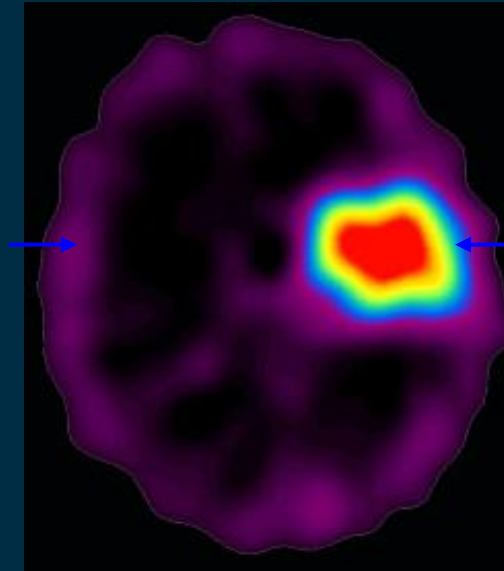
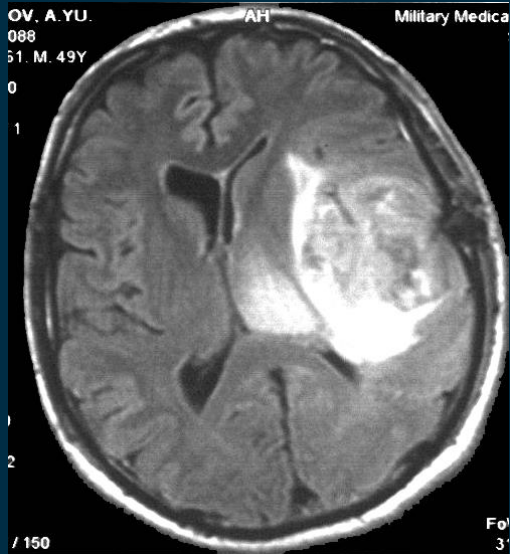
ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{82}Rb -хлоридом у больных с образованиями в ГМ

Мультиформная глиобластома.

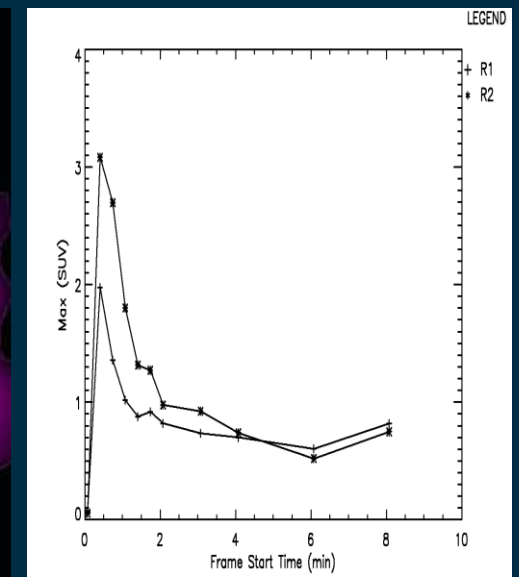
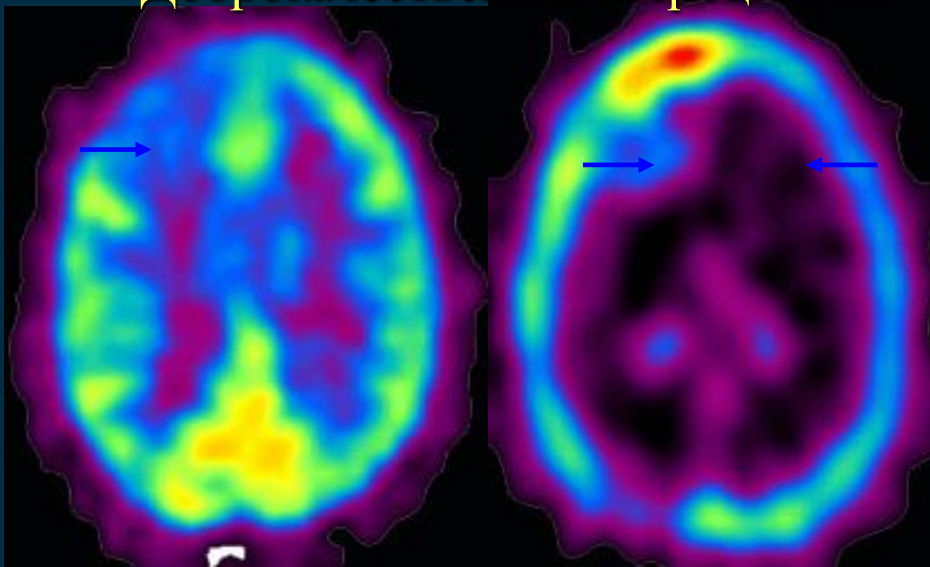
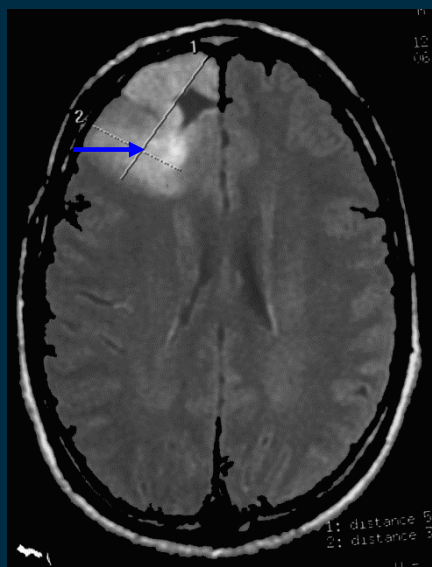
MRI

^{18}F -ФДГ-ПЭТ

^{82}Rb -хлорид-ПЭТ



Доброкачественная астроцитома



Уровень захвата ^{82}Rb -хлорида в сосудистой (СВ) и тканевой (ИН) фазах в различных образованиях ГМ (n=23)

Нозология	Число больных	Степень васкуляризации (СВ)	Индекс накопления (ИН)
Глиобластома (GrIV)	8	2.1±0.3	21.6±5.3
Доброкачественная астроцитома	2	1.5±0.2	1.3±0.2
Злокачественная менингиома (GrIV)	3	2.1±0.2	10.5±1,1
Доброкачественная менингиома	1	2.5	10.5
Артериовенозная мальформация (АВМ)	4	14.5±2.4	1.4±0.4
Послеоперационная киста	5	0.5±0.1	0.6±0.3

Заключение

1. В ФБГУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» совместно с ИЯИ РАН разработана технология изготовления, тестирования и использования $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора «ГР-01».
2. Создан участок по производству $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генераторов в условиях GMP.
3. Получен Сертификат-разрешение №RUS/5582/A-96T (2008г) на конструкцию и перевозку $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора.
4. Проведены клинические испытания $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератора.
5. Получено Регистрационное удостоверение на Генератор рубидия-82 (ГР-01, ГР-02) №РЗН 2014/1666 от 01.07.2014 г.
6. Проведены доклинические и клинические испытания РФЛП «Рубидия хлорида, ^{82}Rb из генератора» (2007-12 гг).
7. С 2014 г начато клиническое применение ^{82}Rb -хлорида у кардиологических (150) и онкологических (70) больных в ФБГУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Заключение

8. Получен Патент №105831 от 13.08.2010г на полу-автоматическую инъекционную систему.
9. Разработан действующий макет оригинальной отечественной автоматической инъекционной системы (АИС).
10. Подготовлен участок по серийному производству АИС.
11. Планируется получение Лицензии на производство генераторов.
12. Планируется включить метод ПЭТ-КТ с ^{82}Rb -хлоридом у кардиологических и нейроонкологических больных в систему обязательного медицинского страхования Территориального фонда г. Санкт-Петербурга.
13. Планируется провести презентацию метода ПЭТ-КТ с ^{82}Rb -хлоридом у кардиологических и онкологических больных на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» и «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Основные авторы разработки

- Н.К. Костеников
 - Б.Л. Жуйков
 - В.М. Чудаков
 - С.В. Шатик
 - Д.В. Рыжкова
 - Д.С. Сысоев
 - Л.А. Тютин
- А.А. Станжевский
 - А.М. Гранов

Спасибо за внимание!

