

Радиосиновиэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов

А.В. Зверев¹, д.м.н. В.В. Крылов², к.м.н. А.Г. Ханов³, Т.Ю. Кочетова²

¹Завод «Медрадиопрепарат» – филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

³ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Одним из эффективных методов лечения воспалительных заболеваний суставов является радиосиновиэктомия (радиосиновиортез). Метод основан на внутрисуставном введении радиофармпрепаратов (РФП), содержащих бета-излучающие изотопы. При локальном введении РФП в сустав происходит воздействие на синовиальную оболочку сустава, что ведет к формированию ее поверхностного фиброза и подавлению воспаления. В зависимости от размеров пораженного сустава применяются РФП, отличающиеся мощностью излучения изотопа, входящего в его состав. В мировой практике накоплен богатый опыт применения препаратов для радиосиновиэктомии начиная с 1923 г. Представленный обзор литературы подтверждает эффективность и безопасность данного метода. Положительный ответ при ревматоидном артрите может достигать 85%. При гемофилической артропатии он бывает еще выше. Общая лучевая нагрузка не представляет опасности для здоровых органов и тканей. В России ведутся разработки инновационных препаратов для радиосиновиэктомии на основе рения-188, одного из самых перспективных медицинских изотопов.

Ключевые слова: радиосиновиэктомия, радиосиновиортез, синовит, ревматоидный артрит, рений-188.

Для цитирования: Зверев А.В., Крылов В.В., Ханов А.Г., Кочетова Т.Ю. Радиосиновиэктомия – метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 36–41.

ABSTRACT

Radiosynovectomy - a method of inflammatory joints diseases treatment with the use of isotopes

Zverev A.V.¹, Krylov V.V.², Khanov A.G.³, Kochetova T.Yu.²

¹«Medradiopreparat» factory - branch of «Federal center for design and development of nuclear medicine facilities» of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

²Medical Radiological Research Center named after A. Tsyb - branch of «National Medical Research Radiological Center», Obninsk

³Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don

Radiosynovectomy is one of the effective methods of treatment of inflammatory joints diseases. The method is based on the intra-articular introduction of radiopharmaceuticals (RFAs) containing beta-emitting isotopes. When the RFA is locally introduced into the joint, it affects the synovium of the joint, which leads to the formation of its superficial fibrosis and the suppression of inflammation. The choice of a particular RFA with the certain radiation power of isotope, which is part of its composition, depends on the size of the tender joint. A large world practice experience in the use of radiopharmaceutical agents has been accumulated since 1923. The presented literature review confirms the effectiveness and safety of this method. A positive response in rheumatoid arthritis can reach 85%. It can be even higher in hemophilic arthropathy. The total radiation load does not pose a risk to healthy organs and tissues. Russian scientists are developing the innovative preparations for radiosynovectomy based on rhenium-188 as one of the most promising medical isotopes.

Key words: radiosynovectomy, radiosynoviorthosis, synovitis, rheumatoid arthritis, rhenium-188.

For citation: Zverev A.V., Krylov V.V., Khanov A.G., Kochetova T.Yu. Radiosynovectomy - a method of inflammatory joints diseases treatment with the use of isotopes // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 36–41.

Радиосиновиэктомия или радиосиновиортез (РСО) – метод с доказанной эффективностью для местного лечения хронических воспалительных заболеваний суставов. При локальном введении радиоактивного вещества в сустав происходит воздействие на синовиальную оболочку сустава, что ведет к формированию ее поверхностного фиброза и стойкому подавлению воспаления. Метод является альтернативой хирургической синовиэктомии и предназначен для местного лечения практически всех видов хронических синовитов, за исключением инфекционного. Показаниями для РСО являются

различные синовиты: при ревматоидном артрите (РА), серонегативных артритах, гемофилической артропатии, рецидивирующих внутрисуставных выпотах после внутрисуставных вмешательств, пигментном виллонодулярном синовите, остеоартрозе, после суставного протезирования.

Термин «радиосиновиортез» был предложен Delbarre et al. [1] и означает восстановление (ортез) синовиальной оболочки с помощью радионуклидов. Вводимые в пораженный воспалением сустав в виде коллоидов или микросфер радиофармпрепараты (РФП) распределяются по поверхности синовиальной оболочки, захватываются макро-

фагами и вызывают поверхностный фиброз синовию, что ведет к подавлению воспаления. Это дает эффект, сравнимый с эффектом хирургической синовэктомии, однако собственно эктомии, т. е. удаления ткани при этом не происходит. В англо-американской литературе используется термин «радиосиновэктомия» или «радиационная синовэктомия», а в немецкой – «радиосиновиртез».

Первые упоминания в литературе о воздействии радиоактивных элементов на ткани суставов относятся к 1923 г. и принадлежат С. Ishido [2]. Его работа называлась «О действии радиоактивного тория на суставы» и была посвящена изучению влияния на суставы лабораторных животных изотопа тория (^{228}Th). 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., K. Fellingner и J. Schmid впервые применили внутрисуставное введение изотопов в качестве средства локальной терапии у пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [3].

В 1960-х гг. для РСО использовались изотопы золота (^{198}Au), испускающие не только бета-частицы, но и обладающие мощным гамма-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 РСО, в т. ч. и в амбулаторном режиме, поскольку при внутрисуставных введениях бета-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, РСО с использованием бета-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 РСО. Это число превосходит количество процедур радиойодтерапии при заболеваниях щитовидной железы [5].

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

Показания и противопоказания к РСО

Метод РСО показан для местного лечения многих видов хронических синовитов [7–18]. Показания для РСО с каждым годом дополняются и совершенствуются. С учетом немецких методических рекомендаций и рекомендаций Европейской ассоциации ядерной медицины РСО применяются для локальной терапии синовитов при таких заболеваниях, как [19, 20]:

- РА;
- серонегативные спондилоартропатии (т. е. реактивный артрит, псориатический артрит);

- гемартроз при гемофилии;
- рецидивирующий внутрисуставной выпот (после артротомии);
- пигментный виллонодулярный синовит;
- остеоартроз (ОА);
- 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).

К противопоказаниям относятся:

- инфекционный артрит;
- детский возраст;
- беременность;
- лактация.

В зависимости от размеров суставов рекомендуются разные РФП, основанные на радионуклидах с различной энергией бета-частиц и разной длиной их пробега в тканях организма.

Для оказания корректной медицинской помощи необходимо тесное сотрудничество специалистов ядерной медицины с ревматологами и ортопедами. Чаще всего РСО рекомендуют применять в тех случаях, когда методы консервативной терапии исчерпаны, и внутрисуставное введение кортикостероидов также не дает необходимых результатов.

Обзор существующих и разрабатываемых РФП

Одно из первых сообщений о применении изотопов для терапии было опубликовано в 1952 г. (Fellingner K., Schmid J.) [3]. Механизм действия заключается в следующем. Связываясь с недиффундирующим коллоидом размером 1–20 микрон, радиоизотоп остается в синовиальной жидкости, а затем фагоцитируется макрофагами синовиальной оболочки, оказывая локальное лучевое воздействие. Облучение клеток-мишеней синовиальной оболочки первоначально останавливает воспалительный ответ и впоследствии приводит к регрессу синовиальной пролиферации с последующим формированием поверхностного фиброза синовию. В результате это приводит к стойкому подавлению воспаления в суставе, значительному снижению артралгий, улучшению функции сустава.

РФП для РСО 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. Коллоидный раствор иттрия-90 (^{90}Y) со средней длиной пробега β -частиц в мягких тканях 2,8 мм применяется для терапии крупных суставов (например, коленных). Коллоидный раствор рения-186 (^{186}Re) с длиной пробега β -частиц, равной 1,0 мм, используется для лечения средних суставов (например, локтевых). А коллоидный раствор эрбия-169 (^{169}Er) 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 ^{90}Y , а в межфаланговые суставы пальцев кисти – по 15 МБк ^{169}Er [21]. В таблице 1 представлены некоторые изотопы, входящие в состав коммерчески доступных РФП, применяемых для РСО.

Е. Kresnik et al. [22] было проведено большое исследование по анализу результатов РСО 2190 суставов. Оно показало высокую терапевтическую эффективность метода ($73 \pm 17\%$). Наибольшее число положительных ответов на лечение было получено при гемофилическом артрите. Помимо уменьшения симптомов артрита, РСО позволяет привести к уменьшению гиперваскуляризации синовиальной оболочки с последующим значительным снижением числа эпизодов внутрисуставных кровотечений. Число позитивных ответов при РА было ниже и сильно зависело от стадии деструктивных изменений. Так, при начальной стадии (стадия I по Штейнброкеру) эффективность составила $73 \pm 12\%$, тогда как при выраженных деструкциях (стадия III по Штейнброкеру) эффект был только у $52 \pm 24\%$ пациентов. В таблице 2 представлены данные по ответам на терапию в зависимости от стадии заболевания.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, для получения наилучшего ответа на РСО 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 [23]. Диапазон положительных ответов велик, что связано с различиями в критериях оценки ответа на терапию.

Ограниченная доступность РФП для РСО является основным недостатком метода, что не позволяет его широко использовать как стандартную клиническую процедуру. Различные бета-излучающие радионуклиды, которые применялись для мечения коллоидов и потенциально могут быть использованы для проведения РСО, представлены в таблице 3.

Таблица 1. Изотопы, входящие в состав коммерчески доступных РФП, применяемых при РСО, и особенности их применения

Сустав	Применяемая активность МБк (мКи)	Рекомендуемый объем РФП для введения (мл)
Коленный	^{90}Y 185–232 (5–6,3)	5
Тазобедренный	^{186}Re 74–185 (2–5)	3
Плечевой	^{186}Re 74–185 (2–5)	3
Локтевой	^{186}Re 74–111 (2–3)	1–2
Голеностопный	^{186}Re 74–111 (2–3)	1–2
Суставы кисти	^{186}Re 37–74 (1–2)	1–1,5
Межфаланговые суставы	^{169}Er 37–74 (1–2)	1,5–2

В странах Азии и Южной Америки широко применяется РФП на основе коллоида фосфора-32 (^{32}P), причем основная группа пациентов – дети, страдающие гемофилией [24]. В условиях жесткого дефицита фактора свертывания это является важным способом решения проблем лечения таких пациентов.

Рений-188

Все представленные в таблице 3 РФП, кроме рения-188, производятся на радиофармацевтических 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 клинично-технологический цикл терапии. Генератор вольфрам-188/рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) позволяет получать ^{188}Re непосредственно в клинике. Рений-188 – дочерний нуклид, образующийся при распаде ^{188}W , который, в свою очередь, является реакторным продуктом с физическим периодом полураспада ($T_{1/2}$) 69 дней. Это дает возможность использовать генератор непосредственно в клинике для приготовления РФП фактически под каждого конкретного больного до 6 мес. при достаточно высокой исходной активности. Коллоидные композиции, меченные генераторным радионуклидом ^{188}Re , способны заменить ^{90}Y для лечения коленного сустава. Максимальная энергия бета-распада этих радионуклидов схожа, однако благодаря наличию мягкого гамма-излучения (155 кэВ) становится возможным получение сцинтиграфических снимков с целью установления распределения препарата. Ввиду того, что период полураспада у ^{188}Re значительно короче, чем у ^{90}Y , вводимые активности могут быть больше. Активность, применяемая для взрослых, варьировалась от 555 до 917 МБк по ^{188}Re [25], соответственно, для детей использовали меньшие дозировки [26].

Таблица 2. Ответ на лечение методом радиосиноэктомии различных суставов (исследование Е. Kresnik et al. (22))

Вид заболевания	Ответ на лечение (%)
Общее число	73 ± 17
Ревматоидный артрит	65 ± 15
I стадия РА	73 ± 12
II стадия РА	64 ± 17
III стадия РА	52 ± 24
Остеоартрит	52 ± 15
Гемофилический артрит	91 ± 4

Таблица 3. Физические характеристики радиоизотопов, используемых для РСО

Радионуклид	β E_{max} , МэВ	γ кванты, % (кэВ)	Пробег β частиц, макс. (мм)	Пробег β частиц, средн. (мм)	Период полураспада (сут)	Вводимая активность (МБк)
Иттрий-90	2,26	–	11,0	3,6	2,7	185–250
Рений-186	0,98	9 (137)	3,7	1,2	3,7	37–185
Эрбий-169	0,34	–	1,0	0,3	9,5	15–37
Рений-188	2,1	15 (155)	11,0	3,8	0,71	555–920
Гольмий-166	1,84	6 (81)	8,4	3,3	1,1	1,111
Диспрозий-165	1,3	4 (90)	5,7	1,3	0,1	9,990
Золото-198	0,95	95 (412)	3,9	1,0	2,7	18–370
Самарий-153	0,81	28 (103)	2,5	0,8	1,9	590

Первый коллоид на основе ^{188}Re для РСО был описан в 1995 г. Исследования, проведенные на коллоиде серы с ^{188}Re , показали стабильность 95% *in vitro* в течение 3 дней [27]. Фармакокинетические исследования микросфер с рением-188 (с размером частиц 15 мкм) показали следующие результаты удерживания в коленном суставе кролика: 98,7, 94,6 и 93,6% после 1, 24 и 48 ч соответственно [28]. Данные фармакокинетики показали очень низкое распространение радиоактивности по всем органам в течение исследования, что указывает на минимальную утечку РФП из коленного сустава животного. Авторы пришли к выводу, что микросферы с ^{188}Re являются потенциальным кандидатом для радиосиноэктомии. Микросферы, меченные рением-188, были стабильны *in vitro* на протяжении 3 дней на уровне 98%. Две недели спустя после инъекции в коленный сустав кроликов в синовиальной оболочке произошли увеличение фибробластов и фиброзные изменения в синовиальной сумке. Также обнаружилось дополнительное закупоривание сосудов и капилляров в ответ на радиационное облучение синовиальной оболочки [29].

Е.В. Lee et al. изучали оловянный коллоид, меченный рением-188 [30]. В сравнении с коллоидом на основе серы [29, 31] он продемонстрировал лучшие показатели объемного и поверхностного распределения [32]. Первый опыт применения у пациентов был получен Р. Li et al. [25] при лечении 29 больных гемофилией. Длительность последующего наблюдения составила 18 мес. В зависимости от толщины синовиальной оболочки, установленной при МРТ, были использованы 3 уровня активности: 555 МБк (15 мКи), 687 МБк (19 мКи) и 917 МБк (25 мКи). Размеры частиц коллоида сульфида рения (^{188}Re) 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 мес. исследования эффект сохранялся у 71%. 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. Эти данные основаны высокой *in vitro* стабильностью коллоидов с рением-188 и низким уровнем высвобождения изотопа из препарата.

Под эгидой Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) в 2001 г. было проведено сравнительное исследование радиофармацевтических препаратов, предназначенных для радиосиноэктомии [33]. Цель данного исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности, выраженной в контроле болевого синдрома коленного сустава у пациентов с РА или гемофильным артритом, при использовании коммерчески доступного радиоколлоида с ^{90}Y , по сравнению с эффективностью препаратов на основе ^{188}Re и ^{32}P . Стратегия заключалась в том, чтобы оценить перспективность использования ^{188}Re и ^{32}P с целью улучшения доступности РСО во всем мире, особенно в Азии и Южной Америке. Изучая

биокинетику, фиксировали процент от введенной активности коллоида с ^{188}Re в крови на 4-й, 12-й, 24-й и 72-й ч. Были получены следующие значения: $0,06 \pm 0,05$; $0,12 \pm 0,09$; $0,21 \pm 0,19$; $0,14 \pm 0,08\%$ соответственно. Содержание выведенной активности с ^{188}Re с мочой составило $1,65 \pm 3,00\%$ через 72 ч после терапии. Процент содержания в крови от введенной активности для коллоида с ^{32}P был значительно выше: $5,8 \pm 3,1$; $5,7 \pm 2,8$; $4,4 \pm 3,3$; $3,8 \pm 3,4$ после 1, 2, 3 и 24 ч соответственно [33]. 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 рения-188 и более мелким размером частиц в коллоиде ^{32}P (0,2–0,35 мкм у коллоида с ^{32}P по сравнению с 1–10 мкм коллоида олова, меченного ^{188}Re). Эти биокинетические исследования указывают на то, что ^{188}Re является наиболее подходящим для РСО. В этом исследовании 96 детей в возрасте от 4 до 12 лет, страдающих гемофилическими артропатиями, были пролечены препаратами на основе ^{188}Re , ^{32}P , ^{90}Y с активностями, соответствующими их возрасту. Было показано, что после проведения РСО количество кровотечений значительно уменьшилось. До проведения РСО в исследуемой группе отмечалось высокое число кровотечений (391 в течение 1 мес.). Спустя 1 мес. после РСО было отмечено уменьшение числа кровотечений до 53 случаев, до 50 – спустя 3 мес., 32 случая – через 6 мес. после РСО. В течение 6 мес. после РСО 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 ^{188}Re , показала схожие результаты [33].

Исследование по лечению коллоидом на основе ^{188}Re 16 больных РА также проводилось под эгидой МАГАТЭ. Уровень боли был документирован по 10-балльной шкале. Облегчение боли было значительно выше у пациентов, получавших коллоид ^{188}Re , по сравнению с контрольной группой, получавшей внутрисуставные введения глюкокортикоидов [34]. 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 [26, 35]. Данные о биокинетики и проведенные клинические исследования подтверждают, что коллоиды с ^{188}Re являются безопасными и эффективными в лечении гемофилии и РА. Однако имеющихся данных еще недостаточно.

Обычно препараты на основе ^{188}Re используют для введения в крупные суставы, однако исследователи из Индии опубликовали работу об успешном применении коллоида ^{188}Re для РСО мелкого сустава при РА [36]. 45-летняя пациентка, страдающая РА, жаловалась на отек и боль в суставе безымянного пальца правой руки на протяжении 6 мес. Консервативная терапия была неэффективна. Ей был введен препарат на основе коллоида олова, меченный ^{188}Re , общей активностью 370 МБк. Палец пациентки был зафиксирован на 48 ч. В течение следующих 3-х мес. отек спал, а боли значительно уменьшились.

Лютеций-177

Одним из весьма перспективных изотопов для применения в радионуклидной терапии является лютеций-177 (Lu-177). Его физические характеристики позволяют использовать его для внутрисуставных введений. Наличие гамма-излучения дает возможность следить за распределением препарата с помощью гамма-камеры.

Были проведены исследования по оценке эффективности РСО с препаратом гидроксиапатит (ГАП), меченным Lu-177, в лечении рецидивирующего синовита, сопровождающегося выпотом в коленных суставах при РА [37]. Десяти пациентам, страдающим стойкими синовитами коленных суставов, был введен ГАП, содержащий Lu-177, активностью по 333 ± 46 МБк. Мониторинг распределения препарата проводили на гамма-камере при сканировании всего тела и гамма-томографической визуализации коленного сустава. Состояние пациентов оценивалось клинически (перед РСО и через 6 мес.). 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 $\geq 25-50$, как хороший – при динамике ВАШ на $\geq 50-75$, 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 мес. после лечения показало полное сохранение ГАП Lu-177 в суставах. У всех пациентов после 6 мес. наблюдения констатированы уменьшение боли и проявлений синовитов, увеличение подвижности суставов. Процент улучшения ВАШ от исходных значений спустя 6 мес. после РСО – $79,5 \pm 20,0\%$. Это в значительной степени было связано с возрастом пациентов ($p = 0,01$) и длительностью заболевания ($p = 0,03$). В коленных суставах с 0 и I стадией заболевания по Штейнбрökerу отмечен результат значительно лучше, чем в суставах с более выраженными изменениями (стадии III и IV по Штейнбрökerу), 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 Lu-177 был оценен при применении у пациентов с хроническими синовитами коленных суставов ревматоидного происхождения как безопасный и эффективный. РСО с лютецием-177 продемонстрировал высокий терапевтический эффект в течение 6 мес. без каких-либо значимых побочных эффектов. Предварительные исследования показывают, что меченные Lu-177 частицы ГАП являются перспективными и экономически оправданными средствами для РСО.

Иттрий-90

Радиокolloиды на основе иттрия-90 (Y-90) широко и давно применяются для введения в крупные суставы. Благодаря тому, что Y-90 является «чистым» бета-эмиттером, он безопасен для окружающих, однако это затрудняет его визуализацию после введения пациенту. Группа польских исследователей опубликовала результаты своего опыта применения РСО [38]. В данном исследовании авторы оценивали эффективность применения Y-90 у нескольких

групп пациентов с различными заболеваниями суставов. В исследование вошли 70 пациентов в возрасте от 29 до 65 лет, страдающие РА, спондилоартропатиями (СА) и остеоартритом (ОА) с экссудативными синовитами коленных суставов. С лечебной целью внутрисуставно вводили радиофармацевтический коллоид с Y-90 активностью 185–222 МБк в объеме 2–3 мл, затем суставы иммобилизовали на 72 ч. В динамике оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), 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 нед. после РСО наблюдалось у пациентов с РА.

Важно отметить, что не в каждом случае суставного выпота следует применять РСО. Неудачи могут быть связаны с неверным выбором показаний. Так, в одной работе был проанализирован случай неудачного применения РСО [39]. Лечение проводилось у большого с выпотом коленного сустава и гистологически доказанным неспецифическим артритом. Первоначально был получен частичный ответ на РСО, 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 РСО.

Заключение

РСО – 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. РСО при РА 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 РСО является синергичным и предполагает совместное участие ревматологов и врачей ядерной медицины. Таким образом, метод РСО по своей эффективности сходен с хирургической синовэктомией, однако не требует длительной госпитализации и последующей реабилитации.

Анализируя возможные перспективы развития метода, точнее сказать, возрождение его на новом уровне развития, следует отметить, что использование препаратов на основе рения-188 представляется наиболее универсальным путем решения этой задачи. Опираясь на его физические характеристики, учитывая уже имеющийся научный опыт, изложенный в публикациях, можно рекомендовать Re-188 в качестве оптимального средства для РСО крупных суставов. Однако, как отмечалось в одной из работ, можно рассмотреть возможность его применения и в суставах самого разного размера [36]. Лечение препаратами на основе Re-188 можно было бы использовать в соответствии с методическими рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины [40]. С учетом высокой стоимости и ограниченной распространенности препаратов

для РСО генераторное получение ^{188}Re без носителя позволит приготавливать препарат непосредственно в клинике перед введением пациенту.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск) создан новый оригинальный препарат для РСЭ на основе ^{188}Re , помещенного в микросферы альбумина с размерами частиц 5–10 мкм. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается полное удержание в колленном суставе, печени и других органах и тканях – следовое накопление. Поглощенная доза в синовии – 240 Гр (при введении 3 МБк). Через 21 сут отмечается подавление воспаления, вызванного экспериментальным синовитом [41, 42]. Развитие этого метода в России позволит нашим пациентам получать лечение, доступное сейчас только за рубежом.

Литература

1. Delbarre F., Cayla J., Menkes C. J. et al. La synoviorthèse par les radioisotopes. Book La synoviorthèse par les radioisotopes // Editor Presse Med. 1968. P. 1045–1050.
2. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie. Book über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie // Editor. 1923. P. 537–544.
3. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen // Wien Z Inn Med. 1952. T. 33. № 9. P. 351–363.
4. 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.
5. Mödder G. Radiosynoviorthese (Radiation Synovectomy) // Clinical Nuclear Medicine Biersack H.-J., Freeman L. M. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2007. P. 512–518.
6. Дроздовский Б.Я., Иконников А.И., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении больных ревматоидным артритом // Медицинская радиология. 1990. Т. 7. С. 6–9 [Drozdovskij B.Ja., Ikonnikov A.I., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii bol'nyh revmatoidnym artritom // Medicinskaja radiologija. 1990. T. 7. C. 6–9 (in Russian).]
7. Mödder G. Radiosynoviorthese. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics // Meckenheim. 1995.

8. Mödder G. Nuklearmedizinische Therapie (RadioSynoviorthese) in Rheumatologie und Orthopaedie. Der Nuklearmediziner. 1995. Vol. 18. P. 15–32.
9. Kampen W.U., Brenner W., Kroeger S. et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study // Nucl Med Commun. 2001. Vol. 22(2). P. 239–246.
10. Kampen W.U., Brenner W., Czech N., Henze E. Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders. Book Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders // Editor. 2002. P. 77–87.
11. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Book Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Editor. 2007. P. 16–24.
12. Fischer M., Mödder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23 (9). P. 829–831.
13. Hoefnagel C.A., Clarke S.E.M., Fischer M. et al. Radionuclide therapy practice and facilities in Europe // European Journal of Nuclear Medicine. 1999. Vol. 26 (3). P. 277–282.
14. Farahati J., Schneider P., Reiners C. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen: Schlusswort // Dtsch Arztebl International. 2006. Vol. 103 (41). P. 2719.
15. Brenner W. Grundlagen und Technik der Radiosynoviorthese // Nuklearmediziner. 2006. Vol. 29 (01). P. 5–14.
16. Das B.K., Mödder G., Pradhan P.K., Shukla A.K. Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Book Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Editor. 2004. P. 1–5.
17. Mödder G., Mödder-Reese R. Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Book Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Editor. 2011. P. 154–155.
18. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. P. 16–24.
19. Farahati J., Reiners C., Fischer M. et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese // Nuclear-Medizin. 1999. Vol. 38 (6A). P. 254–255.
20. Clunie G., Fischer M., EANM EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003. Vol. 30. P. 12–16.
21. Лиепе К., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6. С. 7 [Liepe K., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii vospalitel'nykh zabolovanii sustavov // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013. № 6. S. 7 (in Russian)].
22. 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.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба

Мустафа Аль-Иззи, Ашраф Рида

Mediclinic Welcare Hospital, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай пациентки 63 лет, страдающей ревматоидным артритом (РА) более 10 лет. Ранее больная получала метотрексат, на фоне чего развилась лекарственная непереносимость. При обострении РА проводилась базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сут с незначительным эффектом. В связи с полирезистентностью пациентки к традиционной базисной терапии был назначен ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) – голимумаб 50 мг подкожно, ежемесячно. Через 3 нед. после второй инъекции были отмечены проявления подострой кожной волчанки и дискоидной волчанки. Несмотря на то, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов ФНО- α в виде антител или растворимых рецепторов обычно ассоциируется с индукцией аутоантител, красная волчанка, индуцированная анти-ФНО ГИБП, встречается относительно редко. Она может осложнять терапию любыми ингибиторами ФНО. Кожные, почечные и церебральные проявления, а также антитела к двуспиральной ДНК чаще встречаются при волчанке, связанной с анти-ФНО ГИБП, чем при классической лекарственной системной красной волчанке. Голимумаб должен быть добавлен в список лекарств, способных индуцировать или обострять кожную форму красной волчанки.

Ключевые слова: дискоидная волчанка, подострая кожная красная волчанка, голимумаб, ревматоидный артрит.

Для цитирования: Аль-Иззи М., Рида А. Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 41–43.