

Радиосиноэктомия — альтернатива хирургической синоэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами

Профессор Р.М. Балабанова, д.м.н. Ю.А. Олюнин, профессор А.М. Лиля

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Арритрит является ведущим клиническим проявлением ревматических заболеваний, лечение которых, согласно отечественным рекомендациям, начинают с назначения базисных противовоспалительных препаратов в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) или нестероидными противовоспалительными препаратами. При их недостаточной эффективности применяют генно-инженерные биологические препараты. Однако, несмотря на высокотехнологичную терапию, остается категория больных с рецидивирующим артритом, преимущественно коленных суставов, которая требует частого внутрисуставного введения ГК или хирургической синоэктомии. Терапия ГК может осложняться развитием сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, гипертонзия, глаукома, остеопороз, а у пациентов с такой коморбидностью ГК вообще не рекомендуется использовать. Хирургическая синоэктомия требует длительного пребывания в стационаре для проведения реабилитационных мероприятий. Кроме того, наличие коморбидных заболеваний может осложнить послеоперационную курацию пациентов. Альтернативой хирургической синоэктомии может служить радиосиноэктомия, которая выполняется с помощью внутрисуставного введения радиоактивного препарата. При попадании радионуклида в полость сустава коллоидные частицы распознаются как чужеродные и фагоцитируются клетками синовиоциты. Вследствие селективного облучения синовиоцитов происходит некроз клеток с уменьшением числа и размера синовиальных ворсинок, продукции синовиальной жидкости, провоспалительных цитокинов. В последующем синовиальная оболочка фиброзируется, сохраняется длительная ремиссия. Отечественный радиофармпрепарат рений-188 может применяться у больных с рецидивирующим артритом, не отвечающих на стандартную медикаментозную терапию.

Ключевые слова: ревматические заболевания, рецидивирующий артрит, ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, рений-188, радиоколлоид, радиосиноэктомия, локальная терапия, глюкокортикоиды, радиоактивный изотоп.

Для цитирования: Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Радиосиноэктомия — альтернатива хирургической синоэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(1):17–19.

ABSTRACT

Radiosynovectomy as an alternative to surgical synovectomy in patients with recurrent arthritis

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Arthritis is the leading clinical manifestation among rheumatic diseases (RD). According to the Russian clinical guidelines, RD treatment begins with the prescription of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with glucocorticoid (GC) or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). If these treatments have poor effectiveness, genetically engineered biological drugs (GEBD) will be used. However, there is a category of patients with recurrent arthritis (mainly of the knee joints) despite high-tech therapy presence. These patients require frequent intra-articular GC administration or surgical synovectomy. GC therapy can be complicated by the concomitant diseases' progression, such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, glaucoma, osteoporosis. In patients with such comorbidity, GC is not recommended at all. Surgical synovectomy requires a long hospital stay for rehabilitation measures. Besides, the comorbid diseases' presence may complicate the postoperative follow-up of patients. Radiosynovectomy (RSE) can serve as an alternative to surgical synovectomy, which is performed using an intra-articular injection of a radioactive drug. When a radionuclide enters the joint cavity, colloidal particles are recognized as foreign and phagocytosed by synovial cells. In virtue of the synovium selective radiation, there is cytoclasis with a decrease in the number and size of synovial villi, synovial fluid production, and proinflammatory cytokines. Then the synovial membrane starts fibrosis, after which long remission remains. Using the Russian Re-188 radiopharmaceutical agent will allow this method application in patients with recurrent arthritis who do not respond to conventional medical therapy.

Keywords: rheumatic diseases, recurrent arthritis, rheumatoid arthritis, synovial membrane, rhenium 188, radiocolloid, radiosynovectomy, local therapy, glucocorticoids, radionuclide.

For citation: Balabanova R.M., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Radiosynovectomy as an alternative to surgical synovectomy in patients with recurrent arthritis. RMJ. Medical Review. 2019;4(1):17–19.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущим клиническим проявлением ревматических заболеваний (РЗ) является артрит различной локализации в зависимости от нозологии, но с однотипной клиникой — болью, припуханием, нарушением функции, что не-

гативно 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 по-

следние годы — генно-инженерные биологические препараты [1]. Естественно, что исходы РЗ значительно улучшились. Однако остается категория пациентов с рецидивирующими артритами, несмотря на высокотехнологичную терапию и неоднократное внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов (ГК). 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 [2]. 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 [3, 4]. Альтернативой хирургической синовэктомии может служить радиосиновэктомия (РСЭ) [5–7].

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Синовэктомия с использованием радионуклидов впервые была применена в 1950 г. [5], в последующем этот метод получил название радиосиновиртез [8]. За рубежом достаточно широко применяют РСЭ с использованием различных радиофармпрепаратов (РФП) [9, 10]. В России в 1990-е гг. для лечения РА с хорошим эффектом использовали коллоидное золото Au-198 [11, 12]. Но этот метод требовал пребывания больного после введения препарата в специальных условиях, т. к. Au-198 имеет не только бета-, но и гамма-излучение, которое повышает риск облучения медицинского персонала. В настоящее время для РСЭ используют различные коллоидные растворы иттрия-90, эрбия-169, фосфора-32, рения-186 с различной длиной пробега бета-частиц, различной активностью, для введения в различные суставы используется разное количество РФП [13–16].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

При попадании радионуклида в полость сустава коллоидные частицы распознаются как чужеродные и фагоцитируются клетками синовиальной оболочки. Вследствие селективного облучения синовиальной оболочки происходит некроз клеток с уменьшением числа и размера синовиальных ворсинок, уменьшением продукции синовиальной жидкости, провоспалительных цитокинов. В последующем синовиальная оболочка фибрируется, сохраняется длительная ремиссия. Повреждение суставного хряща при этом минимальное [17].

Согласно руководству Европейской ассоциации ядерной медицины кандидатами для РСЭ являются пациенты с различными РЗ: ревматоидным артритом, спондилопатиями, хронической пирофосфатной артропатией, Лайм-артритом, болезнью Бехчета с полугодовой неэффективностью системной терапии или отсутствием эффекта после внутрисуставного введения длительно действующего ГК, а также пациенты с гемартрозом, страдающие гемофилией, виллонодулярным синовитом [18]. Противопоказаниями для РСЭ являются беременность, период лактации, разрыв кисты Бейкера, локальная кожная инфекция. Детям и подросткам возможно проведение РСЭ лишь в тех

случаях, когда польза лечения превышает риск осложнений [19]. Перед выполнением РСЭ необходимо провести ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию, что позволит уточнить состояние синовиальной оболочки, объем выпота и наличие деструкции сустава [20].

К настоящему времени имеется достаточное число публикаций, свидетельствующих об эффективности РСЭ. При проведении РСЭ 2190 суставов при различных заболеваниях лучший результат отмечался у больных гемофилией (благоприятный эффект был получен в $91 \pm 4,3\%$ случаев) и виллонодулярным синовитом ($77,3 \pm 25,3\%$). При РА РСЭ была эффективна у $72,8 \pm 12,3\%$ больных с 1–2 стадиями и у $52,4 \pm 23,6\%$ — с 3–4 стадиями заболевания по Штейнброкеру; при остеоартрозе — у $56 \pm 11\%$ [21].

В проспективном исследовании был показан эффект РСЭ у больных персистирующим артритом. При лечении суставов верхних конечностей существенное улучшение отмечалось чаще, чем при РСЭ суставов нижних конечностей (соответственно 79% и 60%) [6]. Эти результаты были подтверждены и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22]. В аналогичном по дизайну исследовании был получен эффект у больных РА с неэффективностью внутрисуставного введения ГК в мелкие суставы кисти в течение 2 лет [7]. Через полгода после РСЭ практически у всех пациентов (92%) уменьшилась боль, у 82% сократилось число припухших суставов, у 64% повысилась подвижность суставов кисти по сравнению с таковыми симптомами у пациентов, получавших плацебо (72%, 53%, 42% соответственно). Лучший результат отмечается при начале терапии на ранних стадиях болезни. Недостаточный ответ на РСЭ или отсутствие эффекта отмечалось у больных с деформацией суставов и выраженной деструкцией. Авторы наблюдали меньшую эффективность при выраженных повреждениях суставов. Эффект иттрия-90 при экссудативном гоните у больных ревматологического профиля представлен в недавно опубликованной работе польских авторов [23]. Длительность эффекта после РСЭ подтверждена клиническими проспективными наблюдениями [24].

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РЕНИЯ-188

Обычно препараты на основе рения-188 (Re-188) используют для введения в крупные суставы, однако имеется публикация об успешном применении коллоида Re-188 для РСЭ суставов среднего размера [25] и мелких суставов при РА [26].

В основном РФП, производимые на радиофармацевтических заводах, доставляются в клиники по предварительным заказам, из-за быстрого периода полураспада их нельзя долго хранить, что осложняет возможность их применения.

Появление на отечественном рынке генератора вольфрам-188 / рений-188 ($^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) позволяет получать Re-188 непосредственно в клинике. Рений-188 имеет период полураспада ($T_{1/2}$) 69 дней, что дает возможность использовать генератор в клинике в течение нескольких месяцев для приготовления РФП фактически для каждого конкретного больного. Средняя длина пробега частиц в ткани составляет 3,8 мм, максимальное проникновение радионуклида — 11 мм [5, 12]. Параметры Re-188 позволяют проводить РСЭ суставов средних и крупных размеров: коленных, тазобедренных, голеностопных, локтевых [13].

Свойства данного РФП позволяют визуализировать его локализацию методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, оценивать накопление в ткани и рассчитывать поглощенную дозу, а также проводить дозиметрическое планирование [12, 14].

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба (Обнинск) создан новый оригинальный препарат для РСЭ на основе Re-188, помещенного в микросферы альбумина с размерами частиц 5–10 мкм [27]. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается практически полная фиксация РФП в коленном суставе, тогда как в печени и других органах и тканях определяется лишь следовое накопление. Поглощенная доза в синовии — 240 Гр (при введении 3 МБк). Через 21 сут отмечается подавление экспериментального синовита [24]. Развитие этого метода в России позволит нашим пациентам получать лечение, доступное сейчас только за рубежом. Ограниченная доступность РФП для РСЭ в России является основным недостатком метода, не позволяющим широко использовать его в клинической практике. Необходима кооперация радиологов и ревматологов в проведении исследований по оценке эффективности Re-188 у пациентов с рецидивирующими синовитами, не отвечающих на стандартную медикаментозную терапию.

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
2. Ковалерский Г.М., Гаркави А.В., Меньшикова И.В. и др. Артроскопическая синовэктомия при ревматоидном синовите коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2009;4:85–89. [Kovalersky G.M., Garkavi A.V., Menshikova I.V. et al. Arthroscopic synovectomy for rheumatoid synovitis of the knee joint. Scientific-practical rheumatology. 2009;4:85–89 (in Russ.).]
3. Липина М.М., Макаров М.А., Амирджанова В.Н. и др. Влияние артроскопической синовэктомии коленного сустава на показатели качества жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):120–124. [Lipina M. M., Makarov M. A., Amirdzhanova V.N. et al. Influence of arthroscopic knee synovectomy on the quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis. Scientific and practical rheumatology. 2012;52(3):120–124 (in Russ.).]
4. Роскидайло А.А., Макаров С.А., Амирджанова В.Н. Отдаленные результаты синовэктомии и дебримента локтевого сустава при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;6:65–69. [Roskidailo A.A., Makarov S.A., Amirjanova V.N. et al. Long-term results of synovectomy and debridement of elbow joint in rheumatoid arthritis. Scientific and practical rheumatology. 2011;6:65–69 (in Russ.).]
5. Heuft-Dorenbosch E., De Vet H., van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2000;59:583–586.
6. Jahangier Z.N., Moolenburgh J.D. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: a prospective study. Clin Exp Rheumatol. 2001;19:417–424.
7. Kahan A., Modder G., Menkes C.J. 169 Erbium-citrate after failure of local MCP and PIP corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis affected finger joints. Clin Exp Rheumat. 2004;22:722–726.

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

Связь уровней С-реактивного белка сыворотки с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии и полиморфизмом rs1205 c/t гена С-реактивного белка

К.м.н. М.Ю. Крылов¹, д.м.н. Л.П. Ананьева¹, к.м.н. И.А. Гусева¹, к.м.н. О.А. Конева¹, к.м.н. М.Н. Старовойтова¹, Е.Ю. Самаркина¹, к.б.н. Н.В. Коновалова², к.б.н. Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение уровней С-реактивного белка (СРБ) у больных системной склеродермией (ССД) с разными клиническими и серологическими фенотипами и связи уровней СРБ с полиморфизмом rs1205 (C/T) гена СРБ.

Материал и методы: в исследование включили 90 пациентов с ССД (из них 87% (78) составляли женщины), 104 здоровых добровольца составили группу контроля. Средний возраст пациентов — 49,6±12,6 года, средняя длительность заболевания — 11,1±9,0 лет. Уровни СРБ определяли высокочувствительным иммунофелометрическим методом в мг/л. Полиморфизм rs1205 гена СРБ исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные. Корреляцию между уровнями СРБ и категорией клинической изменчивости изучали с помощью непараметрического метода Спирмена. Уровень значимости <0,05 считали статистически достоверным. При малых значениях вариабельности был использован двусторонний точный критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов между исследуемой группой и контрольной группой оценивали с помощью таблицы сопряжения, используя критерий χ^2 . Для обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

Результаты исследования: показана ассоциация положительных уровней СРБ у больных с диффузной формой ССД (ДФ) с небольшой продолжительностью заболевания и повышенными титрами антител к топоизомеразе I (АТА).

Заключение: полученные результаты подтвердили связь повышенных уровней СРБ с фенотипами ССД: ДФ, длительностью дебюта, серопозитивностью по АТА и генетическими вариантами гена СРБ в исследуемой популяции.

Ключевые слова: системная склеродермия, уровни С-реактивного белка, генетика, rs1205 полиморфизм гена СРБ.

Для цитирования: Крылов М.Ю., Ананьева Л.П., Гусева И.А. и др. Связь уровней С-реактивного белка сыворотки с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии и полиморфизмом rs1205 c/t гена С-реактивного белка. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(1):19–22.