

РАДИОСИНОВЭКТОМИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКИХ АРТРОПАТИЯХ. АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВ

Крылов В.В.^{1*}, Железнов А.А.¹, Зоренко В.Ю.², Ким А.Ю.²

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Характерными симптомами гемофилии являются кровоизлияния в суставы (гемартрозы).

Цель: оценить возможности применения радиосиновэктомии для лечения гемофилических артропатий.

Основные сведения. Радиосиновэктомия — метод, позволяющий достичь стойкого эффекта при хроническом синовите и гемофилической артропатии. Он заключается во внутрисуставном введении радиофармацевтических лекарственных препаратов в виде коллоидных растворов, макроагрегатов или микросфер, содержащих радиоактивные изотопы, которые быстро фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, после такого захвата синовиальная оболочка подвергается интенсивному «внутреннему» облучению, результатом которого становится поверхностный фиброз синовиальной ткани и стойкое подавление суставного воспаления.

Ключевые слова: гемофилия, гемофилическая артропатия, радиосиновэктомия, радиофармпрепараты, Re-188, Re-186, P-32, Y-90

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Крылов В.В., Железнов А.А., Зоренко В.Ю., Ким А.Ю. Радиосиновэктомия при гемофилических артропатиях. Анализ возможностей и перспектив. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):226–235. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-226-235>

RADIOSYNOVECTOMY FOR HEMOPHILIC ARTHROPATHIES. ANALYSIS OF OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Krylov V.V.^{1*}, Zheleznov A.A.¹, Zorenko V.Yu.², Kim A.Yu.²

¹ Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 249036, Obninsk, Russian Federation

² National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. A characteristic symptom of hemophilia is joint hemorrhage (hemarthroses).

Aim: to evaluate the possibilities of radiosynovectomy in hemophilic arthropathies.

Main findings. Radiosynovectomy (RSE) or radiosynoviorthesis (RSO) is a technique that achieves a long-lasting effect in chronic synovitis and hemophilic arthropathy. It consists of intra-articular injection of radiopharmaceuticals (RFLP) in the form of colloidal solutions, macroaggregates or microspheres containing radioactive isotopes, which are rapidly phagocytized by the covering cells of the synovial membrane. After such capture, the synovial sheath is subjected to intensive “internal” irradiation, which results in superficial fibrosis of synovial tissue and persistent suppression of joint inflammation.

Keywords: hemophilia, hemophilic arthropathy, radiosynovectomy, radiopharmaceuticals, Re-188, Re-186, P-32, Y-90

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Krylov V.V., Zheleznov A.A., Zorenko V.Yu., Kim A.Yu. Radiosynovectomy for hemophilic arthropathies. Analysis of opportunities and prospects. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):226–235 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-226-235>

Введение

Гемофилия является редким врожденным нарушением системы свертывания крови, которое характеризуется недостаточностью фактора свертывания крови (F) VIII при гемофилии А или FIX при гемофилии В. Заболевание передается по принципу рецессивного наследования, связанного с X-хромосомой, но также возможны случаи спорадических мутаций без наследственного анамнеза. Примерно у 70 % больных имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30–35 % случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания [1, 2].

Гемофилия в основном реализуется у мужчин, так как обычно наследуется через пораженную материнскую X-хромосому. У женщин гемофилия является редким явлением, и в таких случаях должны пострадать одновременно обе X-хромосомы. Женщина с од-

ной пораженной X-хромосомой является носителем гемофилии. Основным симптомом гемофилии является геморрагический синдром различного характера: экхимозы и гематомы в раннем детстве, характер которых не соответствует тяжести полученной травмы, возникновение спонтанных кровотечений, особенно гемартрозов и гематом, продолжительные кровотечения после травматических повреждений или хирургических вмешательств. Проявления геморрагического синдрома имеют различную выраженность и локализацию [1, 2].

1. Гемартрозы: чаще в крупных — шарнирных (в коленных — 44 %, локтевых — 25 %, голеностопных — 15 %) суставах, реже — в многоосевых суставах (тазобедренных, плечевых, лучезапястных) 70–80 %.

2. Межмышечные гематомы: 10–20 %.

3. Гематурия, кровотечения из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, абдоминальные гематомы: 5–10 %.

4. Кровоизлияния в центральную нервную систему: до 5 % [1].

Лечение больных гемофилией включает в себя заместительную терапию концентратами FVIII или FIX или применение новых препаратов с иными механизмами действия (нефакторную терапию). При поражении опорно-двигательного аппарата возможно применение локальной инъекционной терапии или хирургических методов лечения [2].

Как правило, острые кровоизлияния в суставы возникают в результате повреждений. При отсутствии заместительной терапии они могут возникать и без видимой травмы. Единичные эпизоды небольших кровоизлияний в суставы относительно безвредны для больного. Кровь реабсорбируется, отек спадает, восстанавливается нормальная подвижность и функция сустава. Рентгенологические изменения после однократного кровоизлияния практически не отмечаются. Если же кровоизлияния повторяются, то могут поражаться различные структуры сустава [3, 4].

При отсутствии адекватной заместительной терапии может развиваться необратимое поражение сустава — гемофилическая артропатия. Артропатия развивается постепенно, поражая суставную капсулу, хрящ, а также прилегающие к суставу кости и мягкие ткани. После неоднократных кровоизлияний суставная капсула становится утолщенной и меняет свою структуру и цвет под действием гемосидерина. В результате прогрессирующего воспаления в суставной капсуле появляются участки разрастания ворсин, которые активно васкуляризируются, и кровоточивость тканей становится неконтролируемой. Очаги хронического воспаления создают основу для новых эпизодов кровотечений, что придает заболеванию рецидивирующий характер [3–5]. Когда порочный круг «гемартроз — синовит — гемартроз» становится замкнутым, гемостатическое лечение препаратами фактора свертывания крови становится недостаточным. Появляется необходимость в проведении активной локальной терапии. Синовэктомия (СЭ) в таких случаях является процедурой выбора. Существуют несколько вариантов проведения СЭ:

- Химическая СЭ с использованием рифампицина. Данный препарат вызывает химический ожог синовиальной оболочки, что приводит к ее деваскуляризации и склерозированию. Проблемами данного метода являются выраженная болезненность при выполнении, необходимость проведения нескольких пункций (4–6 введений с интервалом в 1 неделю) и опасность некроза тканей при попадании в периартикулярную область, что требует значительного опыта от специалиста, проводящего процедуру [6, 7];

- Оперативный метод. Ограничением является послеоперационный период, требующий длительной усиленной гемостатической терапии, а также травматизация периартикулярных тканей [6];

- Радиосиновиэктомия (РСЭ) — это метод лечения воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся активными синовитами, основанный на введении в полость сустава радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), содержащих радионуклиды, испускающие бета-частицы, в виде коллоидных растворов, макроагрегатов или микросфер [6, 8].

Преимущества РСЭ перед хирургическим методом и применением других препаратов обусловлены минимальным требованием к введению дефицитного фактора свертывания крови, возможностью выполнения в амбулаторных условиях, а также возможностью одновременного лечения нескольких суставов и низким риске кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии [9–11]. Для РСЭ применяются различные РФЛП, имеющие в своей основе бета-излучающие радионуклиды с различными ядерно-физическими характеристиками (табл. 1). Для введения в крупные суставы (коленные, голеностопные) применяют препараты на основе ^{90}Y , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re . В средние суставы (плечевые, локтевые, лучезапястные) вводят препараты на основе ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{165}Dy . В мелкие суставы (пястнофаланговые плюснефаланговые, межфаланговые) — препараты на основе ^{169}Er [8, 12].

Цель настоящей работы — оценить возможности применения РСЭ для лечения гемофилических артропатий.

История РСЭ

Идея использовать облучение суставов с терапевтической целью была впервые высказана в 1924 г. [13]. Однако первое исследование по использованию РСЭ для лечения хронического синовита было опубликовано лишь в 1952 г. [14]. В 1963 г. было проведено первое клиническое испытание РФЛП (радиоактивного коллоида ^{198}Au). Метод был использован в Великобритании для лечения синовита коленного сустава при ревматоидном артрите [15]. В 1968 г. F. Delbarre и соавт. [16] впервые использовали термин «синовиортез», обосновывая это тем, что при введении ^{198}Au в полость сустава как такового удаления синовии не происходит, а производится индуцирование фиброза синовиальной оболочки. РСЭ при гемофилических артритах впервые была использована в 1977 г. A. Ahlberg [17]. Метод показал значительное улучшение в 90 % случаев, при отсутствии нежелательного влияния на подвижность сустава и рост костей. Отдельное исследование для изучения долгосрочного эффекта метода A. Ahlberg провел вместе с H. Pettersson в Швеции [18]. Целью исследования было изучение влияния инъекции коллоидного раствора ^{198}Au на рентгенологические изменения при гемофилических артропатиях. В исследовании участвовали 27 больных (26 больных гемофилией А и В и 1 больной болезнью Виллебранда). В результате трехлетнего наблюдения был сделан вы-

Таблица 1. Характеристика РФЛП, применяемых для РСЭ
Table 1. Characteristics of radiopharmaceuticals for Radiosynovectomy

Радионуклиды и радиофармпрепараты на их основе <i>Radionuclides and radiopharmaceuticals based on them</i>	T _{1/2} сут <i>day</i>	Максимальная энергия β-излучения <i>β-radiation maximum energy keV</i>	Средняя энергия β-излучения <i>β-radiation Medium energy keV</i>	Энергия γ-излучения <i>γ-radiation energy keV</i>	Максимальный пробег β-частиц, мм <i>Maximum mileage of β-particles, mm</i>
¹⁹⁸ Au-коллоид <i>¹⁹⁸Au-colloid</i>	2,7	960	365	412	4,0 (средн. — 1,2)
³² P-коллоид (фосфат хрома) <i>³²P-colloid (chromium phosphate)</i>	14,3	1700	695	-	8,0 (средн. — 3,3)
⁹⁰ Y-коллоид (цитрат, силикат, гидроксид железа, оксалат кальция) <i>⁹⁰Y-colloid (citrate, silicate, iron hydroxide, calcium oxalate)</i>	2,7	2270	890	-	11 (средн. — 3,6)
¹⁸⁶ Re-коллоид (сульфид) <i>¹⁸⁶Re is a colloid (sulfide)</i>	3,7	1076 (71 %) 939 (21,5 %)	349	137 (9,4 %)	4,2 (средн. — 0,45)
¹⁶⁹ Er-коллоид (цитрат) <i>¹⁶⁹Er-colloid (citrate)</i>	9,4	340	136	-	(средн. — 0,45)
¹⁸⁸ Re-коллоид (сульфид) ¹⁸⁸ Re-микро сферы <i>¹⁸⁸Re-colloid (sulfide) ¹⁸⁸Re-microspheres</i>	0,71	2120	780	155 (15 %)	10 (средн. — 3,5)
¹⁵³ Sm-коллоид (гидроксиапатит) <i>¹⁵³Sm-colloid (hydroxyapatite)</i>	1,95	640 (30 %) 710 (50 %) 820 (20 %)	233	103 (28 %)	3,1 (средн. — 0,7)
¹⁶⁶ Ho-FHMA (макроагрегат гидроокси железа) ¹⁶⁶ Ho-IHPP гидроксиапатит <i>¹⁶⁶Ho-FHMA (iron hydroxide macroag- gregate) ¹⁶⁶Ho-IHPP hydroxyapatite</i>	1.1	1880	752	81 (5,4 %)	8,4 (среднее — 3,3) (mean 3.3)
¹⁶⁵ Dy-макроагрегаты и микро сфе- ры гидроксида железа <i>¹⁶⁵Dy-macroaggregates and micro- spheres of iron hydroxide</i>	0,1	1280	510	95	6,0 (среднее 1,3) (mean 1.3)

вод о том, что лечение уменьшало частоту кровотечений и останавливало прогрессию артропатии, если оно применялось на ранней стадии, когда поражение сустава было еще обратимо. В случае начала лечения на более поздней стадии прогрессия артропатии не зависела от частоты кровотечений. В результате наблюдения авторы [18] не выявили негативного воздействия ¹⁹⁸Au на сустав или на зону роста кости.

Опыт использования радиофармпрепарата на основе ³²P

Согласно исследованиям, проведенным в Аргентине, США, Иране и других странах, препараты с ³²P оказывали как обезболивающий эффект, так и уменьшали частоту кровотечений [19–21]. Одна процедура РСЭ у больных гемофилией обеспечивала облегчение симптомов более чем на 3 месяца после введения препаратов на основе ³²P. Метод обладает высоким потенциалом в качестве альтернативы доступным в настоящее

время методам лечения. Данная процедура безопасна, экономична и может быть особенно рекомендована к широкому применению в странах, где затруднена доступность концентратов FVIII и FIX [19]. В исследовании участвовало 36 больных мужского пола с гемофилией в возрасте от 4 до 28 лет. Из них 26 больным была проведена РСЭ коленного сустава с коллоидом ³²P, а 10 больным — с антибиотиком рифампицином. РСЭ с применением ³²P обладала преимуществом, т.к. процедура была однократной, она не вызывала ни местных, ни системных осложнений. Лечение рифампицином и глюкокортикостероидами потребовало частых внутрисуставных инъекций. Данные сцинтиграфии в динамике через 3 месяца доказали преимущество РСЭ. При последующей оценке установлено увеличение подвижности суставов и уменьшение объема воспаления после РСЭ с ³²P.

В другое исследование [20] был включен 81 больной в возрасте от 4 до 58 лет (средний возраст — 23,8 года),

было выполнено 125 процедур РСЭ (50 коленных суставов, 55 локтевых, 14 голеностопных, 6 плечевых). У всех был хронический синовит с рецидивирующим гемартрозом. Больным была назначена процедура РСЭ, поскольку у них были спонтанные кровотечения, приводившие к хроническому синовиту с рецидивирующим гемартрозом. Всем больным перед лечением вводили концентраты FVIII или FIX. Наблюдение за больными осуществляли в течение нескольких лет, и оно включало в себя анализ частоты повторных гемартрозов, оценку качества жизни, сцинтиграфическую визуализацию суставов. Были также оценены общие затраты на лечение. Из 125 процедур 67 (54%) привели к полному прекращению кровотечения в пролеченных суставах. При этом 60 (73%) больных сообщили об улучшении подвижности. Снижение частоты кровотечений более чем на 75% в группе больных 18 лет и моложе было отмечено у 79% больных (37 из 47), а у больных старше 40 лет аналогичное снижение было отмечено в 56% случаев (37 из 51).

Признаков значительной утечки радиоколлоида из пролеченных суставов не наблюдалось. Фармакоэкономический анализ показал, что РСЭ с ^{32}P стоит менее 5% от стоимости хирургической СЭ. Она является клинически эффективной, безопасной и экономически обоснованной амбулаторной процедурой при лечении больных с хроническим гемартрозом и синовитом.

В еще одной работе приведены данные об отдаленных результатах РСЭ с применением ^{32}P (фосфат хрома) [21]. Целью этого исследования было продолжение наблюдения за когортой больных, получивших РСЭ, которым была выполнена оценка эффективности за период 31-месячного наблюдения. Средний срок наблюдения за 44 больными (52 процедуры) в этом исследовании составил 15 лет (14,6–15,5 года). Средний возраст на момент переоценки составлял 31 год (диапазон от 18 до 43 лет). Частота гемартрозов в отдаленном периоде статистически значимо не отличалась от наблюдения на этапе 31 мес. (0,8 против 0,4 эпизода в неделю, $p = 0,3$). Не произошло существенных изменений в клинической тяжести гемофилической артропатии ($p = 0,5$). Эффект РСЭ для контроля кровотечения в целевом суставе сохраняется в течении длительного времени. При этом рентгенологические изменения, характерные для остеоартроза, также сохранялись. Однако более раннее выполнение РСЭ позволило отсрочить необходимость в эндопротезировании. В отдаленном периоде случаев развития опухолей, индуцированных РСЭ, отмечено не было.

Опыт использования радиотармпрепаратов на основе ^{90}Y и ^{186}Re

В исследовании E.C. Rodriguez-Merchan, H. De La Corte-Rodriguez было проведено сравнение процедуры РСЭ с изотопами ^{90}Y и ^{186}Re у больных гемофилией

с хроническим синовитом. РСЭ были выполнены в 70 суставах (44 локтевых сустава, 26 голеностопных суставов) [22]. В 21 случае использовали ^{90}Y , а в 49 случаях применяли ^{186}Re . В результате процедуры отмечалось снижение количества эпизодов гемартроза (на 67,8%) и уменьшение толщины синовиальной оболочки (на 43,8%). Авторы не обнаружили существенных статистических различий между результатами РСЭ с ^{90}Y и ^{186}Re в отношении количества гемартрозов и динамики толщины синовиальной оболочки в течение 6 месяцев.

В другом исследовании была проведена оценка эффективности РСЭ препаратами на основе ^{90}Y и ^{186}Re у больных с гемофилическими артропатиями и синовитами [9]. РСЭ была выполнена в 32 суставах у 20 больных с гемофилическим синовитом с использованием ^{90}Y (для коленных суставов) и ^{186}Re (для локтевых, плечевых и голеностопных). Показанием к РСЭ было постоянное наличие внутрисуставных кровоизлияний (три или более кровоизлияния в один и тот же сустав в течение последних 6 месяцев). Оценка эффективности терапии проводили клинически по частоте кровотечений в суставы, а также с использованием диапазона измерений движений с интервалом в 6 месяцев в среднем в течение 1 года (диапазон 9–15 месяцев). Значительное уменьшение (на 80–100%) эпизодов кровотечения наблюдалось в 24 из 32 (75%) суставов, умеренное уменьшение на 51–79% — в 1 суставе (3%) и умеренное уменьшение на 30–50% — в 3 суставах (9%). Частота внутрисуставных кровотечений после лечения не изменилась только в 4 суставах (12,5%). Количество гемартрозов значительно уменьшилось после терапии ($p < 0,05$). Средняя частота кровотечений из суставов составила $1,7 \pm 0,9$ и $0,3 \pm 0,7$ раза в месяц до и после терапии соответственно. Количество суставов, состояние которых заметно улучшилось после терапии, составило: 86% в голеностопных суставах, 73% — в локтевых и 58% в коленных суставах. Не выявлено существенной разницы между степенью ограничения подвижности суставов, измеренной до и после терапии ($p > 0,05$).

Корреляция между терапевтическим результатом (уменьшение частоты гемартрозов) и разницей показателей до и после терапевтической сцинтиграфии с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ была достоверной ($r = 0,594$; $p < 0,05$), в то время как корреляция между терапевтическим результатом и рентгенологическими показателями по шкале Арнольда — Хилгартнера была недостоверной ($r = 0,095$; $p > 0,05$), как и корреляция между терапевтическим результатом и предтерапевтической сцинтиграфией с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($r = -0,089$; $p = 0,05$). В исследовании было показано, что суставы с более тонкой синовиальной оболочкой могут лучше поддаваться РСЭ, поскольку у таких больных частота удаления синовиальной оболочки будет выше, чем у больных с утолщенной синовиальной оболочкой.

В случаях, когда имеется выраженная гипертрофия, может потребоваться выполнение нескольких последовательных процедур.

Пятнадцатилетний опыт использования ^{90}Y в Индии был обобщен Христианским медицинским колледжем Веллор [23]. В ретроспективный анализ был включен анализ процедуры РСЭ на 155 суставах у 115 больных. Распределение по возрасту было следующим: 74 больных были моложе 20 лет, 38 — в возрастной группе 20–40 лет и 3 больных старше 40 лет. Было обнаружено, что в течение 6-месячного периода наблюдения из 155 суставов у 61 (39,3%) был полный ответ, у 87 (56,5%) — частичный ответ и у 7 (5%) не было ответа. Авторы отметили, что в некоторых случаях терапевтическая эффективность сохранялась до 10 лет и более, а качество жизни больных значительно улучшилось.

Опыт использования радиофармпрепаратов на основе ^{188}Re

В связи с тем что источником ^{188}Re является вольфрам (^{188}W), который производится всего несколькими странами, включая Российскую Федерацию, этот изотоп менее распространен, чем ^{90}Y , ^{32}P и другие радионуклиды. Особенный интерес представляет возможность его получения генераторным способом, на базе медицинского учреждения. Опыт использования представлен несколькими странами, включая Иран и Китай [10, 24].

В исследовании иранских авторов участвовали 20 больных — мужчин с диагнозами гемофилия А и В [24]. Средний возраст составлял $22,9 \pm 13,9$ года (от 8 до 55 лет). Введение было проведено в 8 голеностопных, 9 коленных, 1 плечевой и 2 локтевых суставах. Эффективность оценивали по таким показателям, как визуальная аналоговая шкала оценки боли (VAS), оценка функциональной независимости при гемофилии (FISH), рентгенографическая шкала по Петтерссону, также измеряли толщину синовиальной оболочки с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) по шкале Denvera. В результате исследования было отмечено уменьшение количества эпизодов кровотечений, показателей боли по VAS и толщины синовиальной оболочки. Выраженный клинический эффект и минимальный риск делают этот метод хорошим вариантом лечения для больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами, особенно когда гипертрофия синовиальной оболочки еще не является массивной.

В другом исследовании [10] участвовали 29 больных, у которых были гемартрозы и боли в коленных суставах. Частота кровотечений составляла не менее двух эпизодов в месяц, а заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови и физиоте-

рапия были неэффективны. В это исследование также были включены больные с ингибиторами фактора свертывания крови. Были определены три группы активности в соответствии с толщиной синовиальной оболочки (555 МБк — менее 4 мм, 687 МБк — от 4 до 5 мм и 917 МБк — свыше 5 мм). Визуализацию распределения ^{188}Re проводили с помощью гамма-камеры с низкоэнергетическим коллиматором, распределение ^{188}Re было сконцентрировано в суставе, а активность в крови была незначительной. Признаков радиоактивного распространения в мочевом пузыре, костном мозге, печени, селезенке и местных лимфатических узлах не обнаружено. В результате анализа было выявлено уменьшение синовиальной оболочки и количества пролиферирующих ворсинок у 22 из 29 больных. При сравнении результатов не было обнаружено существенной разницы между тремя группами больных. Частоту гемартрозов оценивали путем сравнения среднего количества кровотечений в суставах в месяц до и после лучевой СЭ. Регистрацию случаев гемартрозов выполняли на 3, 12 и 18 месяцах. Полное отсутствие гемартрозов (100%) было оценено как отличное. Уменьшение частоты гемартрозов от 75 до 99% было оценено как хорошее, от 50 до 74% — как приемлемое и ниже 50% — как плохое. Отличные результаты были получены в 74,2% случаев на шестом месяце наблюдения. Со временем это число уменьшилось, составив 67,4% к 18-му месяцу. Хорошие результаты были обнаружены в 13,2% случаев на шестой месяц и в 10,2% случаев на 18-й месяц. Плохие и приемлемые результаты были обнаружены в 12,6 и 22,4% случаев через полгода и к 18-м месяцам соответственно. Исходя из результатов этого предварительного клинического исследования, исследователи пришли к выводу, что ^{188}Re -сульфид эффективен при гемофильном синовите, уменьшая его симптомы и частоту кровотечений. По сравнению с хирургической СЭ РСЭ является экономически эффективной и менее травматичной методикой.

Анализ безопасности процедуры РСЭ

С началом применения РСЭ возник вопрос о безопасности этого метода лечения. Безопасность РСЭ была оценена в исследовании, проведенном в Венесуэле [25]. Цитогенетический анализ хромосомных структурных изменений (ХСИ) был проведен у 79 больных гемофилией получавших РСЭ с ^{198}Au , ^{186}Re и ^{90}Y . Больных обследовали через 1, 2, 5 и 6 лет после РСЭ при помощи методов хромосомного бэндинга и флуоресцентной гибридизации. Исследование включало 79 больных гемофилией, получавших РСЭ, 31 больного гемофилией без лечения и 110 человек без гемофилии, сопоставимых по возрасту и полу, в качестве контрольной группы. У 14 больных, получавших ^{198}Au , были обнаружены 1,69% предраковых и 17,23%

неспецифических ХСИ, 1,69% предраковых изменений исчезли после второго исследования, проведенного через 4 года, но 1,7% неспецифических изменений сохранилось в течение 2 лет. У 31 больного, получавшего ^{186}Re , были выявлены 1,25% неспецифических изменений через 6 мес., которые исчезли через 1 год. У 39 больных, получавших ^{90}Y , были выявлены 0,89% неспецифических изменений через 6 месяцев, которые также исчезли через 1 год. У группы контроля, не подвергавшейся облучению, были обнаружены 0,79% неспецифических изменений. Авторы заключили, что независимо от используемого радиоактивного изотопа ХСИ исчезают со временем, не достигая опасной частоты 2%. Кроме того, радиоколлоид не проникал даже в растущий слой поверхностного хряща, что делает этот метод безопасным для использования.

Показания к проведению РСЭ

Показаниями к проведению РСЭ являются: хронический синовит у больных гемофилией, вызывающий рецидивирующие гемартрозы, не поддающиеся профилактической гемостатической терапии [8, 10]. Показания устанавливают на основе клинических данных, ультразвукового, скинтиграфического и/или магнитно-резонансного методов исследования. При наличии показаний процедура инъекции может проводиться в стационарных или амбулаторных условиях. Лечение назначается консилиумом специалистов в составе гематолога, радиолога, ортопеда [3, 8, 10, 26].

Противопоказания к РСЭ

Абсолютными противопоказаниями являются: беременность, кормление грудью, местная инфекция кожи в месте инъекции, инфекционный артрит, острый гемартроз, разрыв кисты Бейкера или кисты с клапанным механизмом и дефект вращательной манжеты плеча [19]. Относительные противопоказания включают обширную нестабильность сустава с разрушением кости или хряща в пораженном суставе. РФЛП следует применять детям и больным моложе 20 лет только в том случае, если польза от лечения превышает потенциальные риски [8, 26].

Подготовка больного к процедуре

При подготовке к процедуре больные должны получить достаточную информацию о ее проведении до начала терапии, включая важность иммобилизации пораженного сустава в течение 48 часов после инъекции. От больного должно быть получено информированное письменное согласие [19]. Больным следует сообщить, что ответ маловероятен в течение 14 дней после инъекции и может быть отложен до 1 мес. [8]. Больные должны быть проинформированы о потенциальных осложнениях лечения. В слу-

чае необходимости могут использоваться дополнительные методы визуализации:

- скинтиграфическая оценка состояния мягких тканей и тяжести активного воспаления [8];
- ультразвуковое исследование для оценки структуры и толщины синовиальной оболочки и исключения разрыва кисты Бейкера [8];
- магнитно-резонансная томография пораженного сустава [3, 8, 19, 20].

Выполнение процедуры

Процедуру выполняют в условиях обеспечения достаточного гемостаза. Необходимо учитывать, какую профилактическую терапию получает больной. Инъекция концентрата FVIII или FIX должна быть выполнена за 2 ч до внутрисуставной инъекции, чтобы достичь >50% от нормальной активности фактора в плазме крови. В случае ингибиторной формы гемофилии доза может быть увеличена. После обработки кожи антисептическим раствором выполняют пункцию с помощью иглы, подходящей для пункции конкретного сустава, по ходу продвижения иглы вводят местный анестетик. При необходимости пункцию суставов можно проводить под рентгеновским или ультразвуковым контролем. При наличии в суставе воспалительного выпота и/или геморрагической жидкости ее эвакуируют. Для профилактики лучевого синовита перед введением РФЛП рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикостероида (дипроспан, кеналог, гидрокортизон и др.). Вводят РФЛП с необходимой активностью. После внутрисуставного введения РФЛП выполняют иммобилизацию сустава на 2–3 суток. После процедуры проводят скинтиграфическое исследование сустава для проверки качества инъекции и распределения препарата [8, 26].

Осложнения и побочные эффекты

Осложнения при РСЭ встречаются редко. Они могут быть связаны, в основном, с дефектами при введении РФЛП и его экстраартикулярном распространении. В редких случаях у больных могут отмечаться экхимоз, припухлость, болезненность, которые самостоятельно проходят в течение нескольких дней [8, 26].

Таким образом, РСЭ эффективна при гемофилической артропатии. Этот метод способствует уменьшению частоты гемартрозов и выраженности болевого синдрома, а также улучшению качества жизни больного. На более ранних стадиях заболевания РСЭ препятствует образованию стойкой гемофилической артропатии, что позволяет сохранить сустав, предохраняя больного от преждевременного эндопротезирования. Метод РСЭ имеет преимущества перед введением рифампицина в удобстве применения и эффективности, а перед хирургическим методом — в простоте при-

менения и безопасности. Незначительное количество осложнений, простота выполнения, низкая лучевая нагрузка на больного позволяют широко использовать этот метод в медицинской практике. Также стоит отметить ее экономическую эффективность по сравне-

нию с хирургическими методами лечения и возможность одновременного введения РФЛП в несколько пораженных суставов. Приведенный обзор является предпосылкой для внедрения и накопления опыта применения РСЭ в Российской Федерации.

Литература

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Зозуля Н.И., Андреева Т.А., Галстян Г.М. и др. Клинические рекомендации. Гемофилия (нарушение гемостаза, наследственный дефицит факторов FVIII и FIX) — 2023–2025 (04.05.2023) — Утверждены Минздравом РФ.
3. Солодовникова И.С. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике гемофилической артропатии: дисс ... канд. мед. наук. Томск. 2020. 154 с.
4. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. Современные представления о патогенезе гемофилической артропатии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14(3): 5–12. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12.
5. Bhat V., Olmer M., Joshi S., et al. Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy. Am J Hematol. 2015; 90(11): 1027–35. DOI:10.1002/ajh.24133.
6. Van Vulpen L.F.D. Thomas S., Keny S.A., Mohanty S.S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. Haemophilia. 2021; 27(Suppl 3): 96–102. DOI: 10.1111/hae.14025.
7. Шпилевский И.Э., Волкова Л.И., Малюк Б.В. Профилактика и лечение гемофилической артропатии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019; 17(5): 506–11. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-506-511.
8. Kampen W.U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., et al. The EANM guideline for radiosynoviothetesis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(2): 681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
9. Türkmen C., Zülflkar B., Taşer O., Tokmak H., et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. Cancer Biother Radiopharm. 2005; 20(3): 363–70. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.363.
10. Li P., Yu J., Chen G., et al. Applied radioactivity in radiation synovectomy with [188Re] rhenium sulfide suspension. Nucl Med Commun. 2006; 27(8): 603–9. DOI: 10.1097/00006231-200608000-00002.
11. Rodriguez-Merchan E.C. Radiosynovectomy in haemophilia. Blood Rev. 2019; 35: 1–6. DOI: 10.1016/j.blre.2019.01.002.
12. Зверев А.В., Крылов В.В., Ханов А.Г., Кочетова Т.Ю. Радиосиноэктомия — метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 1: 36–41.
13. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothoriums auf die Gelenge. Strahlentherapie. 1924; 27: 188–96.
14. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Wien Zeitschrift Inn Medn Ire Grenzgebiete. 1952; 33(9): 351–63.
15. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters EG. Evaluation of intra-articular colloidal gold AU 198 in the treatment of persistent knee effusions. Ann Rheum Dis. 1963; 22(6):435–9. DOI: 10.1136/ard.22.6.435.
16. Delbarre F. La synoviothèse (définition, buts et moyens). Rev Rhum Mal Osteoartic. 1968; 35(1): 1–5.
17. Ahlberg A. Synoviothèse avec l'or radioactif dans l'hémophilie. Rev Rhum Mala Osteoartic. 1977; 44(1): 41–4.

References

1. Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russian).
2. Zozulya N.I., Andreeva T.A., Galstyan G.M., et al. Clinical recommendations — Hemophilia (hemostasis disorder, hereditary deficiency of factors FVIII and FIX) — 2023–2025 (05.04.2023). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian).
3. Solodovnikova I.S. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of hemophilic arthropathy. Thesis of Cand. Sci. (Med.). Tomsk. 2020: 154 (In Russian).
4. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Karpov E.E. Modern concepts of the pathogenesis of haemophilic arthropathy. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2015; 14(3): 5–12 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12.
5. Bhat V., Olmer M., Joshi S., et al. Vascular remodeling underlies rebleeding in hemophilic arthropathy. Am J Hematol. 2015; 90 (11): 1027–35. DOI: 10.1002/ajh.24133.
6. Van Vulpen L.F.D. Thomas S., Keny S.A., Mohanty S.S. Synovitis and synovectomy in haemophilia. Haemophilia. 2021; 27 (Suppl 3): 96–102. DOI: 10.1111/hae.14025.
7. Shpilevskiy I, Volkova L, Maluk B. The prevention and treatment of haemophilic arthropathy. Zurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo Universiteta. 2019; 17(5): 506–11 (In Russian). DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-506-511.
8. Kampen W.U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., et al. The EANM guideline for radiosynoviothetesis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(2): 681–708. DOI: 10.1007/s00259-021-05541-7.
9. Türkmen C., Zülflkar B., Taşer O., Tokmak H., et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. Cancer Biother Radiopharm. 2005; 20(3): 363–70. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.363.
10. Li P., Yu J., Chen G., et al. Applied radioactivity in radiation synovectomy with [188Re] rhenium sulfide suspension. Nucl Med Commun. 2006; 27(8): 603–9. DOI: 10.1097/00006231-200608000-00002.
11. Rodriguez-Merchan E.C. Radiosynovectomy in haemophilia. Blood Rev. 2019; 35: 1–6. DOI: 10.1016/j.blre.2019.01.002.
12. Zverev A.V., Krylov V.V., Khanov A.G., Kochetova T.Y. Radiosynovectomy is a method of treating inflammatory joint diseases using isotopes. Rossiyskiy meditsinskiy zurnal. 2017; 1: 36–41 (In Russian).
13. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothoriums auf die Gelenge. Strahlentherapie. 1924; 27: 188–96.
14. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Wien Zeitschrift Inn Medn Ire Grenzgebiete. 1952; 33(9): 351–63.
15. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters EG. Evaluation of intra-articular colloidal gold AU 198 in the treatment of persistent knee effusions. Ann Rheum Dis. 1963; 22(6): 435–9. DOI: 10.1136/ard.22.6.435.
16. Delbarre F. La synoviothèse (définition, buts et moyens). Rev Rhum Mal Osteoartic. 1968; 35(1): 1–5.
17. Ahlberg A. Synoviothèse avec l'or radioactif dans l'hémophilie. Rev Rhum Mala Osteoartic. 1977; 44(1): 41–4.

18. Ahlberg A., Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand.* 1979; 50(5): 513–7. DOI: 10.3109/17453677908989797.
19. Soroa V.E., del Huerto Velázquez Espeche M., Giannone C., et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 344–8. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.344.
20. Siegel H.J., Luck J.V. Jr, Siegel M.E., Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 409–17. DOI: 10.1097/00003086-200111000-00054.
21. Ebrahimpour A., Ebrahimpour M., Kaseb M., et al. Chromic phosphate-32 colloid radiosynovectomy for the treatment of haemophilic synovitis: A long-term follow-up study. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 136–41. DOI: 10.1111/hae.13879.
22. Rodriguez-Merchan E.C., De La Corte-Rodriguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res.* 2016; 140: 41–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.007.
23. Sunny S.S., Hephzibah J., Shanthly N., et al. Yttrium-90 Synovectomy in Hemophilic Arthropathy: An Institutional Experience for 15 Years. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(2): 143–6. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_141_19.
24. Kachooei A.R., Heidari A., Divband G., et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 142–50. DOI: 10.1111/hae.13880.
25. Fernández-Palazzi F., Viso R., Boadas A., Ruiz-Saez A., Falcon de Vargas A., de Bosch N.B. Radiosynoviorthesis in haemophilia: how safe? *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138 (Suppl 1): 39–42. DOI: 10.2298/sarh10s1039f. PMID: 20229681.
26. Крылов В.В., Лиепе К. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(6): 714–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-714-20.

Информация об авторах

Крылов Валерий Васильевич*, доктор медицинских наук, радиолог, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: krylov.mrrc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Железнов Александр Андреевич, ординатор отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»,
e-mail: aleksander.zheleznov2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7552-4095>

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

18. Ahlberg A., Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand.* 1979; 50(5): 513–7. DOI: 10.3109/17453677908989797.
19. Soroa V.E., del Huerto Velázquez Espeche M., Giannone C., et al. Effects of radiosynovectomy with p-32 colloid therapy in hemophilia and rheumatoid arthritis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3): 344–8. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.344.
20. Siegel H.J., Luck J.V. Jr, Siegel M.E., Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 392: 409–17. DOI: 10.1097/00003086-200111000-00054.
21. Ebrahimpour A., Ebrahimpour M., Kaseb M., et al. Chromic phosphate-32 colloid radiosynovectomy for the treatment of haemophilic synovitis: A long-term follow-up study. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 136–41. DOI: 10.1111/hae.13879.
22. Rodriguez-Merchan E.C., De La Corte-Rodriguez H. Radiosynovectomy in haemophilic synovitis of elbows and ankles: Is the effectiveness of yttrium-90 and rhenium-186 different? *Thromb Res.* 2016; 140: 41–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.007.
23. Sunny S.S., Hephzibah J., Shanthly N., et al. Yttrium-90 Synovectomy in Hemophilic Arthropathy: An Institutional Experience for 15 Years. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(2): 143–6. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_141_19.
24. Kachooei A.R., Heidari A., Divband G., et al. Rhenium-188 radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: Evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2020; 26(1): 142–50. DOI: 10.1111/hae.13880.
25. Fernández-Palazzi F., Viso R., Boadas A., Ruiz-Saez A., Falcon de Vargas A., de Bosch N.B. Radiosynoviorthesis in haemophilia: how safe? *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138 (Suppl 1): 39–42. DOI: 10.2298/sarh10s1039f. PMID: 20229681.
26. Krylov V.V., Liepe K. Radiosynoviorthesis in therapy for inflammatory joint disorders. *Nauchno prakticheskaya revmatologiya.* 2013; 51(6): 714–20 (In Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-714-20.

Information about the authors

Valery V. Krylov*, Dr. Sci. (Med.), radiologist, head of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre,
e-mail: krylov.mrrc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Alexander A. Zheleznov, Resident of the department of radiosurgical treatment with open radionuclides of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,
t-mail: aleksander-zheleznov2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7552-4095>

Vladimir Yu. Zorenko, Dr. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist, Head of the Department of traumatology and reconstructive orthopedics for patients with hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

Ким Александр Юрьевич, травматолог-ортопед, аспирант отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
e-mail: lex.kim05@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8626-9351>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 21.01.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Alexander Yu. Kim, traumatologist-orthopedist, postgraduate student of traumatology and reconstructive orthopedics for patients with hemophilia of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lex.kim05@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8626-9351>

*** Corresponding author**

Received: 21 Jan 2024

Accepted: 01 Jun 2024