

УДК 616.72-003.215-007.248:616.151.514-085-089

Хімічна синовектомія з рифампіцином у хворих на гемофілію

О.В. СТАСИШИН

ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України", м. Львів

CHEMICAL SYNOVECTOMY WITH RIFAMPICIN IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

O.V. STASYSHYN

SE "Institute of Blood Pathology and Transfusional Medicine of AMS of Ukraine", Lviv

Представлені результати лікування методом хімічної синовектомії (синовіортезу) 30 суглобів (17 колінних, 10 ліктьових, 3 гомілковостопних) у 27 хворих на гемофілію (25 – гемофілія А, 2 – гемофілія В). З них у 6 хворих гемофілія А була ускладнена появою нейтралізуючого інгібітора до фактора VIII. Ефективність лікування оцінювали через 12 місяців після закінчення. В середньому хімічна синовектомія була ефективною у 80 % випадків. Найбільший ефект спостерігається при I-II стадіях хронічного синовіту з помірною гіпертрофією синовіальної оболонки та збереженою суглобовою щільною.

Results of treatment by a method of chemical synovectomy (synoviorthesis) of 30 joints (17 knee, 10 elbow, 3 ankle) in 27 patients with hemophilia (25 – hemophilia A, 2 – hemophilia B) are submitted. In 6 patients hemophilia A has been complicated by presence of neutralizing inhibitors to factor VIII. Efficiency of treatment was estimated in 12 months after the end of treatment. On the average, chemical synovectomy is effective in 80 % cases. The best effect is observed at I-II stages of chronic synovitis with a moderate hypertrophy of synovium and the kept articulate crack.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Внутрішньосуглобові кровотечі є найчастішою маніфестацією гемофілії, 90 % всіх геморагічних епізодів становлять гемартрози, з них 80 % крововиливи у колінні, ліктьові та гомілковостопні суглоби [2, 10]. Ефективним методом профілактики розвитку гемофілічної артропатії у хворих на гемофілію є первинна профілактика, тобто регулярне введення концентрату фактора VIII (IX) з раннього віку з метою підвищення рівня фактора і переведення тяжкої форми гемофілії в більш легку [6, 9]. Хоча і при цьому методі лікування, а частіше при введенні антигемофіліїчних препаратів "за вимогою" втрачається контроль за повторними кровотечами у суглоби.

Повторні кровотечі протягом обмеженого періоду часу у хворих на гемофілію в один суглоб (суглоб-мішень) призводять до розвитку так званої гемофілічної артропатії, яка характеризується гіпертрофією синовіальної оболонки, пошкодженням хряща, звуженням суглобової щілини та змінами кісткової тканини. Зменшення рухів у суглобі лежить в основі м'язової атрофії, анкілозу, остеопорозу, розвитку внутрішньокісткових кіст і, в результаті цього, розвитку артриту в молодому віці [1, 3]. Розвиток артропатії прямо залежить від кількості епізодів кровотеч [2, 4, 7].

У хворих на гемофілію, ускладнену появою нейтралізуючого інгібітора, яка зустрічається від 15 до 30 % хворих, частіше з тяжкою формою гемофілії, профілактичне введення концентратів факторів VIII (IX) стає неможливим. Проводяться окремі дослідження із застосування з профілактичною метою препаратів з "обхідним" або "шунтовим" механізмом дії (препарат активованого протромбінового комплексу, активований рекомбінантний фактор VII), але хоча отримані обнадійливі результати, таке лікування дороговартісне і не дає стійких результатів [9]. Тому у хворих на гемофілію з інгібітором, особливо сильнореагуючим (>5 БО), інвалідизуючі зміни у суглобах настають у більш ранньому віці.

Ефективним методом припинення рецидивних гемартрозів є хірургічна синовектомія (артроскопічна або відкрита), але застосування її обмежене через високу вартість лікування (вартість препаратів для замісної терапії, госпіталізації) і через ризик зменшення рухів у суглобі після оперативного втручання. Оперативне лікування у хворих на гемофілію з інгібітором стає практично неможливим через труднощі у забезпеченні гемостатичної терапії [1, 4, 10]. Це зумовило пошук інших способів впливу на синовіальну оболонку, одним з яких є синовіортез – внутрішньосуглобове введення

препаратів, які спричиняють фіброз синовіальної оболонки [3, 5, 12].

Виділяють два типи синовіортезу: хімічний, при якому вводять такі препарати, як антибіотики, препарати золота, осмієву кислоту та ін., та радіоактивний, при якому використовують радіоізотопи. Вперше повідомлення про застосування хімічної синовектомії або синовіортезу при ревматоїдному артриті з'явилися в середині 70-х років минулого століття. З 1980-х років Caruso et al. почали використовувати з цією метою рифампіцин [2]. Пізніше декілька авторів одночасно повідомили про застосування рифампіцину в лікуванні хворих на гемофілію [2, 5]. Цей антибіотик показав протеолітичну й антифібринолітичну дію, формування фіброзу та склерозу синовіальної оболонки при внутрішньосуглобовому введенні.

Крім того, у високорозвинених країнах значного поширення набула радіосиновектомія, при якій в основному застосовують такі радіоізотопи: радіоактивне золото (^{198}Au), ітрій (^{90}Y), фосфор (^{32}P), реній (^{186}Rh). В останні роки найчастіше використовують ітрій (^{90}Y) для лікування колінних суглобів та реній (^{186}Rh) для ліктьових та гомілковостопних суглобів [2, 4, 10].

Під час фази хронічного синовіту (I-II стадії гемофілічної артропатії згідно з клініко-рентгенологічними ознаками, по класифікації Arhold-Hilgartner (1977) в модифікації О.С. Вишневської (1992) [1], медикаментозна синовектомія (синовіортез) дає можливість зменшити частоту крововиливів і зупинити процес на цих стадіях.

Мета роботи: показати ефективність хімічного синовіортезу на основі аналізу результатів лікування хронічної артропатії у хворих на гемофілію, які спостерігалися в клініці Інституту, особливо в умовах обмеженого проведення замісної трансфузійної терапії, що найчастіше спостерігається у хворих з інгібітором.

Матеріали і методи. Протягом 2003-2008 років на лікуванні в ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України" перебували 435 хворих на гемофілію з приводу геморагічних ускладнень різного генезу, з яких 25 хворим на гемофілію А та 2 хворим на гемофілію В з артропатіями I-III стадій проводили хімічний синовіортез. Середній вік хворих становив 21 рік (16-34 роки). У 6 хворих виявлено інгібіторні антитіла до фактора VIII, з них 3 хворих були сильнореагуючі з високим титром інгібітора (>5 БО), у решти 3 – інгібітор був у низькому титрі (<5 БО) (слабореагуючий). Схема проведення синовіортезу була така:

1 раз на тиждень проводили ін'єкцію рифампіцину в загальній кількості 5-7 разів у дозі 300 мг в колінний суглоб та в дозі 150 мг в ліктьовий та гомілковостопний суглоби. Після місцевого знеболювання 0,5 % розчином новокаїну вводили препарат, розведений в 5-10 мл дистильованої води. Після ін'єкції накладали асептичну пов'язку, мобілізували гіпсовою лонгетою протягом 1 доби.

Замісна трансфузійна терапія проводилася всім хворим на гемофілію, не ускладнену інгібітором: одноразово перед кожною пункцією суглоба вводили препарат фактора VIII (IX) в дозі 20-25 МО/кг маси тіла. У хворих із сильнореагуючим інгібітором гемостатична терапія забезпечувалася препаратами "НовоСевен" в дозі 2,4 мг одноразово (у 2 хворих) при перших двох введеннях рифампіцину та Фейба 2000 одиниць (37 од/кг) в 1 хворого при кожній пункції. При слабореагуючому інгібіторі в 2 хворих застосовували нейтралізуючі дози фактора VIII (45-50 МО/кг маси тіла) тільки при першій пункції, в 1 хворого синовіортез проводили без застосування гемостатичних препаратів.

Оцінку ефективності хімічної синовектомії проводили через 12 місяців після закінчення курсу лікування. Критеріями ефективності були такі показники: рецидив гемартрозу, біль у суглобі, зменшення об'єму рухів у суглобі або комбінації цих симптомів. Результати лікувального ефекту оцінювалися хворим суб'єктивно за шкалою клінічного поліпшення: відмінний результат (9-10), добрий (7-8), помірний (4-6), поганий (1-3). Відмінний (відновлення функції, відсутність гемартрозів, відсутність болю, повна відмова від анальгетиків); добрий (поліпшення рухомості в суглобі без обмеження активності у повсякденному житті, зменшення застосування препаратів концентратів факторів, помірна болючість, періодичне застосування ненаркотичних анальгетиків); помірний (часткове обмеження повсякденної діяльності через обмежену рухомість суглобів, зменшення частоти гемартрозів, помірна болючість, періодичне застосування наркотичних анальгетиків); поганий (відсутність поліпшення після процедури, часте застосування ненаркотичних або наркотичних анальгетиків, сильний біль) [1].

Результати досліджень та їх обговорення.

Було проліковано 30 суглобів (17 колінних, 10 ліктьових, 3 гомілковостопні), всього проведено 170 пункцій суглобів. У трьох хворих було проліковано одночасно по два суглоби (1 – колінний та ліктьовий, 1 – обидва ліктьові суглоби, 1 – ліктьовий та гомілковостопний) (табл. 1).

Таблиця 1. Ефективність хімічної синовектомії

Суглоби	Проліковано	Результат	
		Відмінний / добрий	Помірний / незадовільний
Колінний	17	14(82,4 %)	3(17,6 %)
Ліктьовий	10	8 (80 %)	2(20 %)
Гомілковостопний	3	2 (66,6 %)	1(33,3 %)
Всього	30	24(80,0 %)	6 (20,0 %)

У 24 (80,0 %) випадках результат лікування оцінений як ефективний (відмінно/добре), а в 6 (20,7 %) – як помірний/незадовільний (неефективний). У пацієнтів з відмінним/добрим результатом біль щез у 24 пацієнтів (100 %), у 18 (75,0 %) збільшилася амплітуда рухів у суглобі, у 12 (50,0 %) зменшилася доза застосованих препаратів факторів згортання крові VIII (IX) в подальшому в 2-3 рази. Серед хворих з помірним/незадовільним результатом більшість була з III стадією гемофілічної артропатії (4/6; 66,7 %). Під час проведення синовіортезу виникали геморагічні ускладнення у 5 хворих, які проявлялися гемартрозами. Незважаючи на це, курс лікування був завершений повністю. У 6 хворих із незадовільним результатом було проведено повторний курс хімічної синовектомії, але у 2 з них не було ефекту від лікування. Цим хворим у подальшому було виконано відкриту синовектомію.

Лікування хронічного синовіту, який виникає внаслідок частих рецидивних крововиливів у суглоби в хворих на гемофілію і призводить до деформуючих змін в них, є однією з найскладніших проблем у клінічній гематології. Коли консервативне лікування препаратами концентрованих факторів згортання крові стає неефективним для попередження суглобових уражень, пацієнти можуть підлягати процедурі, яка формує фіброз у синовіальній оболонці (синовіортез). Основним показанням для синовіортезу є хронічний гіпертрофічний синовіт з рецидивними гемартрозами. Хоча радіосиновіортез визнається як терапія вибору для нехірургічного лікування синовітів, значним обмеженням для його застосування є проблема із зберіганням радіоактивних матеріалів, коротка тривалість півжиття радіоізоотопу та висока вартість препарату. Антибіотик рифампіцин можна застосовувати одночасно для декількох суглобів, крім того, він є дешевим та доступним препаратом. З нашого досвіду, ефективність синовіортезу з рифампіцином складає більше 80 %, що відповідає даним провідних центрів з лікування хворих на гемофілію [2, 3, 5, 12]. Ефективність синовіортезу залежить від своєчасності розпочатого лікування. Найбільший ефект

ми спостерігали у хворих молодого віку (від 10 до 18 років) при I-II стадії хронічного синовіту з помірною гіпертрофією синовіальної оболонки та збереженою суглобовою щільною.

Особливе місце займає синовіортез у лікуванні хронічного синовіту у хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором. За даними більшості авторів, у цих хворих рецидиви гемартрозів відзначаються у 2-3 рази частіше, ніж при класичній формі захворювання [8]. Крім того, зміни кісткових компонентів суглобів випереджують за ступенем тяжкості зміни у м'яких тканинах: швидко прогресуючий остеопороз та атрофічні зміни в кістковій системі. Протягом 2-3 років зміни в уражених суглобах набувають дегенеративного характеру. В загальному, особливості гістологічних змін суглобів дають підставу для припущення наявності аутоімунного компонента в розвитку артропатії, що при супутніх додаткових імунних порушеннях (яким є імунний інгібітор) визначає їх більш тяжкий перебіг [11]. Значення має також знижена ефективність замірної гемостатичної терапії у хворих на гемофілію з інгібітором. Тому рання профілактика та запропонований метод синовіортезу у хворих на гемофілію дозволяють уникати розвитку тяжких гемофілічних артропатій і тим самим зменшити потребу у великих травматичних та дороговартісних ортопедичних операціях.

Синовіортез може виконуватися в будь-якому віці, середній вік в нашій групі пацієнтів вищий, ніж у повідомленнях з літератури [5]. За даними більшості клінічних досліджень, найбільш ефективним синовіортез є в II стадії артропатії (постійний синовіт з гіпертрофією синовіальної оболонки і обмеженням рухомості суглоба), що підтверджено також даними нашого дослідження [3, 12]. Власний досвід та рекомендації більшості спеціалістів вказують на те, що при неефективності двох курсів синовіортезу рекомендовано провести хірургічну синовектомію (відкриту або артроскопічну) [12].

Висновки. Синовіортез із рифампіцином має переваги перед відкритою синовектомією: лікування

може проводитися амбулаторно, значно зменшується споживання концентратів факторів згортання VIII (IX), відновлення функції суглоба не потребує додаткових заходів. У хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, хімічний синовіортез є терапією “вибору” для профілактики рецидивних гемар-

трозів та хронічного синовіту. Цей вид терапії поряд із профілактичним введенням препаратів факторів згортання крові може бути рекомендований як перша лінія у лікуванні та профілактиці рецидивних гемартрозів та розвитку гемофілічної артропатії у хворих на гемофілію в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артроскопическая синовектомия и дебридмент коленного сустава у больных гемофилией / Ю.Н. Андреев, В.Ю. Зоренко, А.К. Пасоян и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 5-8.
2. Fernandez-Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4. – P. 518-523.
3. Caviglia H., Galatro G., Duhalde C., Perez-Bianco R. Haemophilia synovitis: is rifampicin an alternative? // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4. – P. 514-517.
4. Eickhoff H.H., Raderschadt G., Koch W., Drackmann H.-H. Control of the synovium in haemophilia // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4. – P. 511-513.
5. Radossi P., Baggio R., Petris U., de Biasi E. et al. Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy // Haemophilia. – 2003. – Vol. 9. – P. 60-63.
6. Lee C.A. Prevention of haemophilia synovitis: prophylaxis // Haemophilia. – 2007. – V. 13. – P. 20-25.
7. Pettersson H., Ahlberg A., Nilsson I.M. Aradilologic classification of hemophilic arthropathy // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1980. – V. 149. – P. 153-159.
8. Полянская Т.Ю., Хаметова Р.Н., Андреев Ю.Н. Особенности развития и клинического течения гемофилии, осложненной наличием ингибитора // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 9-12.
9. Rodriguez-Merchan E.C., Valentino Quintana M. Prophylaxis and treatment of chronic synovitis in haemophilia patients with inhibitors // Haemophilia. – 2007. – V. 13. – P. 45-48.
10. Raffini L., Manno C.. Modern management of haemophilic arthropathy // Brith. J. Haematology. – 2007. – Vol. 136. – P. 777-787.
11. Стасишин О.В. Ревматоїдний фактор та артропатії у хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2008. – № 6 (8). – С. 21-23.
12. Чемис А.С. Синовіортез с рифампицином в лечении хронического синовита у больных гемофилией // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 18-19.