

Локальная инъекционная терапия при остеоартрозе

А.Г.Беленький, А.В.Кузин

*Курс ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования,
Москва*

Дегенеративные поражения являются самыми частыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата и затрагивают как структуры собственно сустава (гиалиновый хрящ, субхондральную кость), так и околосуставные структуры (энтезисы, сухожилия, бурсы). Несмотря на разнообразие возможных причин, при остеоартрозе можно выделить основное патогенетическое звено – несоответствие нагрузки на сустав и возможности сустава такую нагрузку переносить. Второе условие включает не только буквально понимаемую механическую прочность соединительно-тканых структур сустава, но в большей степени репаративные возможности клеток (хондроцитов, фибробластов), обеспечивающих биохимический и структурный гомеостаз (а следовательно, и механические свойства) суставных и околосуставных тканей.

Дегенеративный процесс имеет непосредственное отношение к возрастным изменениям, затрагивающим практически весь опорно-двигательный аппарат, и может рассматриваться как физиологический. Однако в отдельных суставах (коленных, тазобедренных, дистальных межфаланговых кистей) изменения развиваются в первую очередь. Из перечисленных локализаций самым частым в клинической практике является поражение коленного сустава – гонартроз (ГА). Среди факторов риска развития ГА известны избыточная масса тела, накапливающиеся в течение жизни последствия травм, длительно субклинически протекающие ортопедические отклонения (продольное плоскостопие, разность в длине ног, нарушения осанки). При ГА дегенеративный процесс носит локальный характер, что предполагает локальную же направленность терапевтических действий.

Современная терапия ГА включает физические методы реабилитации и медикаментозное лечение. Физические методы восстановления равновесия между нагрузкой и

возможностями сустава (снижение нагрузки, снижение массы тела, коррекция ортопедических нарушений, использование дополнительной опоры, укрепление мышц-разгибателей) являются необходимым, а иногда и достаточным патогенетическим способом лечения ГА. Однако в большинстве случаев пациент нуждается и в медикаментозной терапии, которая включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и классифицируемые как симптом-модифицирующие или медленно действующие препараты (хондропротекторы), представляющие собой биодоступные компоненты протеогликана – основного биополимера гиалинового хряща.

Течение ГА предполагает постепенное начало и медленное прогрессирование процесса. Как правило, при ГА появление или резкое усиление боли в коленном суставе связано с присоединением к первичному дегенеративному процессу воспалительного компонента.

Состояние обозначают как вторичный синовит. Частота эпизодов синовита и его выраженность в свою очередь влияют на процесс дегенерации хряща. Это справедливо и в отношении околосуставных мягких тканей. Процесс настолько типичен для остеоартроза, что в современной международной классификации для заболевания используют термин "osteoarthritis", что подчеркивает хронически присутствующее воспаление. Термин ориентирует врача в первую очередь на меры, направленные на контроль воспалительного процесса, – применение НПВП. Действительно, основными потребителями этой группы лекарств во всем мире являются пациенты с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Принимаемые внутрь НПВП значительно уменьшают локальные болевые ощущения и успешно применяются при лечении ГА уже несколько десятилетий.

Уменьшение боли связано с подавлением активности циклооксигеназы-2 (ключевого фермента синтеза провоспалительных простагландинов) в конкретной, ответственной за боль суставной или околосуставной структуре. Популярность применения пероральных НПВП при остеоартрозе объясняется безусловным терапевтическим эффектом и удобством этой формы для пациента. Однако рассматривать пероральный прием НПВП при ГА как полностью патогенетически оправданный нельзя. Только очень небольшая часть принятого внутрь препарата достигает конкретной, ответственной за боль структуры, остальная же не только бесполезно распределяется по всему организму, но и вызывает хорошо известные нежелательные явления, связанные с ингибированием конституциональной циклооксигеназы-1 во внутренних органах. Попытки решения этой проблемы применением НПВП локально в виде мази и геля в ряде случаев достигают цели, однако по эффективности эти формы значительно уступают пероральным НПВП.

Причиной служит недостаточно глубокое проникновение препарата через кожу и существование постоянного градиента концентрации НПВП между суставными и окружающими тканями, что требует частых аппликаций препарата (4–5 раз в день).

Далее будут рассмотрены патогенетические методы инъекционной терапии при ГА.

Существующие гомеопатические (Цель-Т) и другие (введение озона, альфлутопа, ингибиторов протеиназ) методы внутрисуставного лечения остеоартроза не рассматриваются в связи с отсутствием в научной литературе убедительных данных об их эффективности.

Внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидов

Альтернативой пероральному приему НПВП с целью подавления воспалительного процесса при ГА является локальная инъекционная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), применяемая в ревматологии уже более 50 лет. Принцип метода заключается в локальном введении суспензии медленно растворимых кристаллов ГКС, быстро и эффективно подавляющих асептический воспалительный процесс в структуре (синовиальной оболочке, бурсе, сухожильном влагалище, энтезисе), ответственной за болевой синдром. Общие принципы локальной инъекционной терапии ГКС известны [1–4], однако применение этого метода при ГА имеет следующие особенности:

Инъекционная терапия ГКС является методом "скорой помощи" при ГА и не должна быть единственным методом лечения. Эффективно подавляя воспаление, инъекция ГКС не устраняет патогенетическую причину дегенеративного процесса.

Необходимо владеть методами топической диагностики и хорошо представлять структуры – потенциальные источники боли в области отдельных суставов при ГА.

Внутрисуставное введение ГКС при ГА проводят только при наличии отчетливых признаков воспаления (боль в покое, экссудат, местная гипертермия), определяемых клинически или инструментально (УЗИ).

При ГА, как правило, имеет место умеренная степень воспаления, в связи с этим используют препараты "мягкого" действия, такие как гидрокортизона ацетат, метилпреднизолон ацетат или бетаметазона дипропионат (дипроспан). Применение трамсинолона (кеналога) неоправданно в связи со способностью этого препарата вызывать местную атрофию тканей.

Разовые дозы вводимых в коленный сустав препаратов: гидрокортизона 125 мг, метилпреднизолон 40–80 мг, дипроспана 3,5–7 мг (0,5–1 мл).

Используют латеральный доступ к верхнему завороту (под верхний полюс надколенника). При выполнении инъекции в сустав с выраженным остеофитом могут возникнуть технические трудности при использовании стандартного доступа в верхний заворот, в этом случае предпочтителен передний доступ (он может быть использован в аналогичной ситуации и при введении препаратов гиалуриновой кислоты в "сухой" коленный сустав).

При решении вопроса о безопасности внутрисуставного введения ГКС необходимо учитывать сопутствующие заболевания пациента (артериальная гипертензия, гипергликемия), течение которых может ухудшаться под влиянием резорбтивного действия длительно действующего препарата "Дипроспан".

Локальная инъекция ГКС – разовая процедура; общая частота инъекций в один сустав не должна превышать 4 в течение года. Отсутствие эффекта или его кратковременность (менее 2 нед) от 2 инъекций ГКС – противопоказание для дальнейшего использования этого метода.

Ошибки в применении (или неприменении) метода локального введения ГКС при ГА связаны с неверной интерпретацией клинических и инструментальных данных. Так, при ГА типична ситуация, когда у пациента имеет место характерная для остеоартроза рентгенологическая картина, но непосредственным источником боли является поражение (энтезопатия) *pes anserinus* – "гусиной лапки" (место прикрепления сухожилий полусухожильной, полумембранозной и изящной мышц бедра к медиальной поверхности большеберцовой кости в области коленного сустава). Патологию обозначают термином "анзериновый тендобурсит", который чрезвычайно часто сопровождает ГА (особенно ассоциированный с продолным плоскостопием) и нередко является единственным клиническим проявлением заболевания. При формальном подходе регистрируется боль в области коленных суставов при ходьбе, остеофитоз и сужение рентгенологической щели сустава, достаточные для постановки диагноза ГА. Хотя топический диагноз и здесь трудностей не представляет, зона максимальной болезненности находится ниже медиальной щели сустава на 4–5 см. Введение ГКС в соответствующую структуру полностью купирует болевой синдром.

Аналогична ситуация с переоценкой данных ультразвукового исследования (УЗИ) периартикулярных структур. УЗИ получило широкое распространение для оценки состояния суставных и околосуставных тканей. Нередко обнаруживаемые изменения структуры связок, сухожилий отражают естественный, клинически не проявляющийся

возрастной дегенеративный процесс, естественный для человека старшего возраста. Эти изменения могут не иметь связи с болевым синдромом. Врач при определении структуры – источника болевых ощущений должен в первую очередь опираться на данные клинического осмотра, которые могут быть (при необходимости) дополнены результатами инструментального исследования.

Нередко синовит при ГА сопровождается формированием кисты Бейкера – скоплением синовиальной жидкости в подколенной сумке. В силу анатомических особенностей коленного сустава у отдельных пациентов субъективная и объективная симптоматика со стороны кисты (объемное образование, механическое препятствие сгибанию в коленном суставе, боли в подколенной области) может превалировать над симптомами собственно синовита. Однако следует учитывать, что источником избыточного образования синовиальной жидкости является синовиальная оболочка сустава. В этой ситуации для успешного купирования синовита (и ликвидации кисты Бейкера в свежих случаях) ГКС необходимо вводить в полость сустава, а не в кисту. Только в случае, когда этот подход оказывается недостаточным, пунктируют и опорожняют саму кисту Бейкера.

В настоящее время в комплексе методов лечения ГА локальное введение ГКС занимает прочное место. Не являясь основным методом лечения, тем не менее инъекционная терапия ГКС при ГА позволяет в ряде случаев решить задачу подавления воспаления (купирование болевого синдрома) оптимальным способом. В ведении пациента с ГА используемые по показаниям локальные инъекции ГКС позволяют уменьшить дозу пероральных НПВП и этим снизить риск нежелательных явлений системной терапии.

Ирригация сустава. Ирригация (лаваж, "промывание") коленного сустава с целью подавления воспалительной активности и профилактики рецидивов синовита при ОА предлагалась как метод патогенетической терапии. Основанием для такой точки зрения являлось представление, что причиной вторичного синовита при остеоартрозе становятся продукты деградации гиалинового хряща, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс в синовиальной оболочке. Закрытая ирригация представляет собой технически простую, но длительную процедуру, при которой проводится перфузия коленного сустава 1–2 л физиологического раствора с помощью системы для внутривенного капельного введения жидкостей и игл большого диаметра (1,2 и 2 мм). Несмотря на первоначальную положительную оценку метода [5], результаты недавно проведенного двойного слепого исследования по оценке эффективности ирригации коленного сустава при ГА [6] показали отсутствие достоверных различий между обычным введением в сустав ГКС и его ирригацией. Ограниченный собственный опыт авторов в проведении ирригации коленного сустава при ГА (7 пациентов) также свидетельствует об отсутствии какого-либо дополнительного эффекта в сравнении с простым введением ГКС. Таким образом, эффективность ирригации сустава в лечении ГА в настоящее время представляется сомнительной.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты

Медленно действующие или симптом-модифицирующие пероральные препараты (хондропротекторы) применяются для лечения ОА уже в течение ряда лет. Они представляют собой естественные компоненты протеогликанов – хондроитинсульфат и глюкозамин. Эффективность этой терапии была доказана в нескольких крупных двойных слепых исследованиях и в настоящее время сомнению не подвергается. Однако, как и в случае с НПВП, системное применение хондропротекторов нельзя считать полностью рациональным. Пероральный прием препарата предполагает, с одной стороны, неполное преодоление им кишечного барьера, с другой – приводит к его распределению по всему организму с крайне низким коэффициентом целевого действия, т.е. очень небольшая часть препарата достигает клинически значимого сустава.

Альтернативой пероральному применению хондропротекторов является использование препаратов гиалуроновой кислоты (ГЛК) – естественного биополимера для введения в

сустав. Применение препаратов ГЛК для лечения ГА открыло принципиально новое направление в лечении этого заболевания [7, 8]. ГЛК является полидисперсным, линейным гликозаминогликаном, образующим основу молекулы протеогликана и состоящим из повторяющихся дисахаридов глюкоуроновой кислоты и N-ацетил-глюкозамина. В нормальной синовиальной жидкости молекулярная масса ГЛК составляет от 6 до $7 \cdot 10^6$ дальтон, а концентрация – от 2 мг/мл до 4 мг/мл. В физиологических условиях ГЛК синтезируется синовиоцитами, фибробластами, хондроцитами, присутствует в соединительной ткани, стекловидном теле. При остеоартрозе концентрация и молекулярная масса ГЛК в синовиальной жидкости снижаются, что приводит к ухудшению ее вязкоэластических свойств [8]. Показано, что введение экзогенной ГЛК в сустав восстанавливает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, нормализует синтез хондроцитами эндогенного протеогликана и таким образом замедляет или останавливает процесс деградации гиалинового хряща [7–10].

Начало клинического применения производных ГЛК относится к 70-м годам XX века. В связи с тем что производные ГЛК, используемые для внутрисуставного введения, выполняют смазочную функцию, препараты ГЛК классифицируются не как собственно лекарственный препарат, а как имплантат (протез) синовиальной жидкости. Для клинического применения препараты ГЛК изготавливают из петушиных гребней, человеческой пуповины либо получают генно-инженерными методами. В настоящее время применяются две формы ГЛК: низкомолекулярный, нативный гиалуронат натрия (гиалуронат) и высокомолекулярный, химически модифицированный, с поперечными формальдегидными связями (гилан). Основным отличием препаратов является молекулярная масса: если у гиалуроната она составляет от $5 \cdot 10^5$ до $5 \cdot 10^6$ дальтон, то у гилана она значительно выше – от $6 \cdot 10^6$ до $7 \cdot 10^6$ дальтон [10]. Различным является и период полувыведения: у гиалуроната он составляет 17 ч, у гилана – от 1,5 до 9 дней [9, 10]. Отличаются показатели комплексной вязкости и эластичности: они значительно выше у гилана. Преимуществом гилана является отсутствие резорбции препарата синовиальной оболочкой, что продлевает срок его пребывания в суставе и сводит к минимуму частоту системных побочных эффектов.

В настоящее время накоплены данные, подтверждающие эффективность препаратов ГЛК в лечении ГА. Важными являются результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с периодом наблюдения от 3 мес до года. В большинстве работ отмечается достоверный положительный эффект препаратов ГЛК в сравнении с плацебо [10, 12] по основным изучаемым показателям: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, индекс Лекена, потребление анальгетиков и НПВП, частота эпизодов синовита. Показанием к применению ГЛК является "механический" ритм боли при ГА I–III рентгенологической стадии по Келлгрэну в отсутствие признаков синовита. В связи с смазочными свойствами гилана эффект наступает уже на следующий день после инъекции и после завершения курса (3–5 инъекций) может продолжаться неопределенно долго, в среднем до 6 мес. В большом ретроспективном исследовании, изучавшем эффективность гилана в сравнении с плацебо, улучшение или значительное улучшение зарегистрировано у 76% пациентов, принимавших ГЛК, при этом длительность терапевтического эффекта у 65% больных продолжалась в течение 3 мес, а у 43% – в течение 6 мес [12]. Стандартная схема лечения препаратами ГЛК предполагает курс из 3–5 внутрисуставных инъекций 2 мл препарата с интервалом в 1 нед. Для сохранения достигнутого эффекта курсы повторяют 1 раз в 6 мес. Только в единичных работах есть указания на отсутствие достоверных различий между эффективностью ГЛК и плацебо [13].

Среди побочных эффектов, возникающих на фоне введения ГЛК, отмечаются местные реакции – локальные боли в месте введения, болезненность, усиление проявлений синовита [11]. Частота развития побочных реакций невысока (5–15%). Отмечена

тенденция к учащению нежелательных эффектов с увеличением молекулярной массы вводимой ГЛК. Так, в исследовании Puttick и соавт. усиление болей в суставах непосредственно после введения гилана (Sinvisk) выявлено у 27% пациентов [14]. Существенным условием предупреждения нежелательных реакций является введение препаратов ГЛК в сустав только при отсутствии выпота. В противном случае увеличивается риск усиления болей и уже имеющегося синовита. Общие симптомы редки и связаны с аллергической реакцией на препарат (крапивница, кожный зуд, иногда повышение температуры тела).

В связи с высокой вязкостью гилана его препараты выпускаются в виде готовых к употреблению шприцев...

...Внутрисуставное введение препаратов ГЛК предусматривает безупречную технику проведения внутрисуставных инъекций. Препарат необходимо вводить в "сухой" и к тому же нередко измененный дегенеративным процессом сустав, что технически сложнее пункции сустава с выпотом. Подкожное и периартикулярное введение ГЛК неэффективно и увеличивает риск местных нежелательных реакций.

Таким образом, локальная инъекционная терапия ГА, и противовоспалительная, и хондропротективная, может быть использована как альтернатива системной лекарственной терапии, так и в виде ее эффективного дополнения. Применение препаратов для локальной инъекционной терапии значительно расширяет спектр возможных методов воздействия на патологический процесс при ГА. Лечение каждого пациента с ГА индивидуально, и врач, выбирающий оптимальную схему лечения конкретного больного, несомненно, должен иметь в виду возможности и преимущества локальной инъекционной терапии.

Литература

1. Беленький А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях. М.: РМАПО, 1997; 89 с.
2. Загородний Н.В. Внутрисуставная и периартикулярная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2001; 48 с.
3. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. Методические указания №2001/25 Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2001; 1–12.
4. Dixon A. Local injection therapy in rheumatic diseases. EULAR bulletin monograph series. Basle. Switzerland. 1983.
5. Ike RW, Arnold WJ, Rothschild EW, Shaw HL. *J Rheumatol* 1992; 19: 772–9.
6. Bradley JD et al. *Arthr Rheum* 2002; 46 (1): 100–8.
7. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия, 2001; 12–26, 118–39.
8. Balazs EA, Denlinger JL. *J Rheumatol* 1993; 20 (suppl. 39): 3–9.
9. Adams ME et al. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 213–26.
10. Henderson EB et al. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 529–34.
11. Brandt KD, Smith GN, Simon LS. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1192–203.
12. George E. *Ann Rheum Dis* 1998; 55: 637–40.
13. Ghosh P. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 75–82.
14. Puttick MPE et al. *J Rheumatol* 1995; 22: 1311–4.