

- Immunomodulatory effects on Interferon- β in R/R Multiple Sclerosis. Ann. Neurol., 1998, 7, 44, 27-34.
35. Kremer J.M. Methotrexate-1989-The Evolving story. J.Rheum., 1989, 116, 3, 261-263.
36. Furst D.E., Koehnke R., Burmeister L.F. et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in treatment rheumatoid arthritis. J.Rheum.1989, 116, 3, 313-320.
37. Morassut T.P., Goldstein R., Cyr M. et al. Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in treatment of RA - randomised, double blind 26-week trial. J. Rheum., 1989, 116, 3, 302-306.
38. Fehlaue C.S., Carson C.W., Cannon G.W. et al. Methotrexate therapy in RA: 2-years retrospective followup Study. J. Rheum., 1989, 116, 3, 307-312.
39. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. The Cochrane Library, issue 3, 1999 (abs).
40. Usha P.R., Naudu M.U.R. Clinical efficacy and safety evaluation of pentoxifylline in blind, randomised, placebo controlled study. Abstracts 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. 2000, 166.
41. Pentoxifylline (Trental). AmFAR, 1997.

Summary.

Objective. Assessment of the efficacy and tolerability of Pentoxifylline (PF) as compared with Methotrexate (MT) and combination of MT+PF in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Controlled study of the efficacy and tolerability of MT, PF and their combination was done in 30 patients with active RA. 12 patients had PF in dose of 800-1200 mg/day, 11 - MT by 7.5-10 mg/week, 7 - MT 7.5 mg/week + PF 800-1200 mg/day. Assessment of the results was done in 1, 3 and 6 months.

Results. Patients taking MT demonstrated reliable improvement of the studied indices (10 out of 14). In the groups having PF and PF+MT there were no reliable improvement in any of the parameters under study.

Conclusion. The obtained results testify to inefficacy of PF during the treatment of RA patients. Combined indication of MT and PF has no advantages as compared with monotherapy by MT.

Key words: rheumatoid arthritis, Pentoxifyllin, Methotrexate.

Поступила 15.11.2000 г.

УДК: 616.72-002.77-08

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КЕНАЛОГОМ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ю.А. Олюнин, Г.Г. Жамбалтарова

Институт ревматологии (дир. – член-корр. РАМН Е.Л.Насонов) РАМН, Москва

Резюме.

Цель. Оценить зависимость эффекта внутрисуставных инъекций кеналогом от активности заболевания по показателю количества суставов, подлежащих лечению.

Материал и методы. 50 б-ных РА с недостаточным действием системной медикаментозной терапии на воспалительные изменения суставов (45 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 77 лет (в среднем $53,0 \pm 13,0$ лет). Давность заболевания от 6 месяцев до 30 лет (в среднем $11,5 \pm 7,9$ лет).

Результаты. У 50 пациентов было выполнено 495 внутрисуставных инъекций кеналогом. У 31 больного проводилось лечение не более 3 суставов (в среднем $1,9 \pm 0,8$), у 19 кеналог вводился в 4 и более суставов (в среднем $5,9 \pm 1,5$). Продолжительность улучшения после однократной инъекции кеналогом в обеих группах существенно не различалась. ($3,4 \pm 3,2$ месяца в первой группе и $4,3 \pm 6,2$ месяца во второй).

Выводы. При сохранении активного воспаления в ограниченном числе суставов – на фоне в целом эффективной системной терапии – периодические внутрисуставные инъекции кеналогом могут в течение длительного времени использоваться как активное вспомогательное средство, успешно дополняющее действие основного лечения. В случаях персистенции явлений полиартрита, которые не удается подавить при помощи системной терапии, введение кеналогом в пораженные суставы может на довольно длительное время не только дополнять, но и заменять системную стероидную терапию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кеналог, внутрисуставные инъекции.

Внутрисуставное введение кортикостероидов является одним из основных компонентов лечения ревматоидного артрита (РА). Длительное депонирование мощных гормональных препаратов в полости пораженного сустава позволяет подавить воспалительные изменения, резистентные к системной противоревматической терапии. Микрокристаллические стероидные суспензии, используемые в клинической практике, сохраняются в суставе до 3 недель, постепенно растворяясь и обеспечивая тем самым постоянное поступление активного препарата в зону воспаления. В настоящее время в аптечную сеть России поставляется несколько стероидов, применяемых для локальной терапии хронического артрита. Это триамсинолона ацетонид (кеналог), метилпреднизолона ацетат (метипред), бетаметазона дипропионат (входит в состав комбинированных препаратов дипроспан и флостерон), гидрокортизона ацетат. Все они используются в клинической практике уже не один десяток лет, поэтому их возможности относительно неплохо изучены. В сравнительных испытаниях триамсинолона гексацетонид (в Россию не поставляется) превосходил по эффективности остальные стероиды пролонгированного действия [1, 2, 3, 4, 8, 9, 11]. Его преимущество особенно наглядно при лечении стойких синовитов, отличающихся резистентностью к действию других стероидов. Так, A. Carlsson и соавт. сообщают, что замена бетаметазона на триамсинолона гексацетонид в лечении стойкого синовита коленных суставов у больных РА позволила резко сократить число больных, направлявшихся на синовэктомию [6]. Триамсинолона гексацетонид стал также своеобразным эталоном для научных исследований в области локальной стероидной терапии хронических артритов, вытеснив остальные средства из зарубежных публикаций на данную тему, цитируемых в medline. Высокая эффективность соединений триамсинолона обеспечила им наибольшую популярность среди медикаментов данного класса. Симпатии практикующих ревматологов примерно поровну распределяются между триамсинолона ацетонидом, гексацетонидом и метилпреднизолона ацетатом [7, 10].

Результат лечения зависит не только от

свойств стероидного препарата, но и от особенностей течения заболевания. Поэтому продолжительность клинического улучшения у разных больных варьирует в довольно широких пределах даже при использовании одного препарата. Одним из показателей активности воспалительного процесса может быть потребность больных во внутрисуставных инъекциях стероидов.

В настоящей работе мы оценивали зависимость эффекта внутрисуставных инъекций кеналога от активности заболевания, основным показателем которой служило количество суставов, подлежащих локальному лечению.

Материал и методы.

В исследование были включены 50 больных РА, у которых системная медикаментозная терапия не обеспечивала достаточного подавления воспалительных изменений суставов, в связи с чем как минимум дважды в течение года возникала необходимость во внутрисуставном введении кеналога. В данной группе было 45 женщин и 5 мужчин в возрасте от 18 до 77 лет (в среднем $53,0 \pm 13,0$ лет). Давность заболевания колебалась от 6 месяцев до 30 лет (в среднем $11,5 \pm 7,9$ лет). У 8 была 2, у 40 – 3 и у 2 – 4 стадия РА. Ревматоидный фактор выявлен у 41 больного. 10 больных принимали кортикостероиды внутрь в дозе от 5 до 20 мг/сут (в среднем $10,2 \pm 5,6$ мг/сут). 19 принимали метотрексат (МТ), 5 – аминохинолиновые препараты (АХ), 3 – азатиоприн (АТ), 3 – сульфасалазин (СС), 2 – тауредон (ТД). У 18 больных в силу различных причин базисная терапия в период наблюдения не проводилась.

Показанием для внутрисуставного введения кеналога служило наличие стойкого синовита, резистентного к системной противовоспалительной терапии как минимум в течение 2 недель. Основным показателем эффективности локальной стероидной терапии являлась продолжительность клинического улучшения, которую определяли как период отсутствия существенных (с точки зрения больного) болевых ощущений в суставе, подвергавшемся лечению.

Статистическая обработка проводилась с использованием двухпарного t-критерия Стьюдента. Для характеристики разброса значений относительно среднего использовалось стандартное отклонение.

Результаты.

Больные наблюдались от 6 месяцев до 7 лет (в среднем $1,9 \pm 1,5$ года). За это время у 50

пациентов было выполнено 495 внутрисуставных инъекций кеналога (мелкие суставы кистей считались за 1 сустав). Наиболее часто препарат вводился в коленные суставы (55%), реже – в плечевые (16%), лучезапястные (12%), локтевые (8%), суставы кистей (6%), голеностопные (3%). Количество инъекций, выполнявшихся у одного больного в течение года, колебалось от 2 до 16 (в среднем $5,5 \pm 3,2$). Суммарная доза кеналога, введенного за год одному больному, составляла в среднем $176,9 \pm 81,8$ мг (от 40 до 360 мг).

Продолжительность клинического улучшения после однократной инъекции кеналога колебалась от 2 недель до 36 месяцев (в среднем $3,7 \pm 5,0$ месяца). Эффективность лечения различных суставов в целом была сопоставима, и, хотя локальное улучшение самочувствия после введения кеналога в коленные суставы в среднем сохранялось дольше, чем после инъекций в суставы рук (соответственно $4,7 \pm 6,8$ и $2,7 \pm 1,7$ месяцев), эти различия не достигали статистической достоверности.

Количество суставов, в которые вводился кеналог у одного больного, варьировало от 1 до 9 (в среднем $3,3 \pm 2,2$). В зависимости от величины этого показателя больные были разделены на 2 группы (табл. 1). В первую включен 31 человек, которым проводилось лечение

У 10 больных 1 и 8 больных 2 группы базисная терапия на момент исследования не проводилась из-за побочных реакций, недостаточной эффективности или отсутствия необходимых медикаментов. Базисные препараты принимал 21 больной 1 группы (12-МТ, 4-АХ, 3-СС, 1-ТД, 1-АТ) и 11 больных 2 группы (7-МТ, 2-АТ, 1-ТД, 1-АХ).

У 26 больных 1 группы (18 из них получали базисные препараты, 4 принимали преднизолон в дозе от 5 до 15 мг/сут) самочувствие в период наблюдения оставалось в целом удовлетворительным, основное место в клинической картине занимал рецидивирующий синовит 1-3 суставов, как правило, коленных. Состояние других 5 больных данной группы (базисные препараты принимали 3 из них) было менее стабильным, за период наблюдения возникали обострения полиартрита. Однако введенный в сустав кеналог обеспечивал не только местное, но и отчетливое общее улучшение, что позволяло избежать дополнительных инъекций.

Практически у всех больных 2 группы мы испытывали серьезные затруднения при подборе базисной терапии. У этих пациентов отмечались выраженные полиартралгии, которые купировались только внутрисуставным введением кеналога, причем ощутимого общего воздействия препарат не оказывал. 8 из них в пе-

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных.

Группа	Пол		Возраст (годы)	Давность болезни (годы)	КС внутрь (мг/сут)	Число инъекций в год	Доза кеналога в год у 1 больного (мг)	СОЭ (мм/час)	СРБ (мг%)	Число припухших суставов
	м	ж								
1	3	28	$50,9 \pm 13,4$	$12,3 \pm 8,1$	$8,5 \pm 4,2$	$3,7 \pm 1,7$	$144,7 \pm 70,9$	$30,9 \pm 17,1$	$3,4 \pm 2,2$	$5,3 \pm 4,7$
2	2	17	$57,1 \pm 11,3$	$10,0 \pm 7,7$	$11,7 \pm 6,6^*$	$7,9 \pm 4,0^*$	$216,9 \pm 93,1$	$33,1 \pm 12,8$	$4,45 \pm 2,8$	$8,2 \pm 6,1$

* $p < 0,01$

не более 3 суставов (в среднем $1,9 \pm 0,8$), во вторую – 19 пациентов, которым кеналог вводился в 4 и более суставов (в среднем $5,9 \pm 1,5$). Между этими группами не было существенных различий по возрасту, давности заболевания, лабораторным показателям воспалительной активности. Общее число воспаленных суставов у больных 1 группы было в среднем несколько меньшим, чем во 2, но это различие также не достигало статистической достоверности.

риод наблюдения не принимали базисные препараты по упомянутым выше причинам. В остальных случаях в силу тех же обстоятельств базисная терапия была не вполне адекватна активности болезни. 6 больных данной группы принимали стероиды внутрь в суточной дозе от 5 до 20 мг (3 в сочетании с базисными препаратами и 3 без них). Однако и это лечение не обеспечивало достаточного клинического улучшения.

У 31 больного первой группы за время

наблюдения выполнено в общей сложности 257, у 19 больных второй группы – 238 внутрисуставных инъекций. В 1 группе наиболее часто проводилось лечение коленных суставов (86%), во 2 не наблюдалось столь явного преобладания какого-либо вида суставов (таблица 2).

Частота инъекций в различные суставы (%).

Группа	Суставы кистей	Лучеза- пястные	Локтевые	Плечевые	Голено- стопные	Коленные
1	2,6	3,8	3,4	2,6	1,5	86
2	10,0	20,8	13,0	30,0	4,2	22,0

Количество внутрисуставных инъекций, выполнявшихся в среднем за год у одного больного, в 1 группе было достоверно меньше, чем во 2 (соответственно $3,7 \pm 1,7$ и $7,9 \pm 4,0$). Достоверно ниже в 1 группе была и суммарная доза кеналога, которую 1 больной получал в среднем в течение года ($144,7 \pm 70,9$ мг по сравнению с $216,9 \pm 93,1$ мг во 2 группе). Продолжительность улучшения после однократной инъекции кеналога в обеих группах существенно не различалась ($3,4 \pm 3,2$ месяца в 1 группе и $4,3 \pm 6,2$ месяца во 2). Клинически значимых побочных реакций на кеналог мы не наблюдали ни в одной группе.

Обсуждение.

Внутрисуставное введение стероидов рассматривается обычно как дополнительный метод лечения, позволяющий устранить воспалительные изменения, которые могут сохраняться в отдельных суставах даже при достаточно эффективной системной терапии. По данным экспериментальных исследований, частое введение в сустав больших доз стероидов может способствовать развитию дегенеративных изменений суставного хряща. Согласно общепринятому мнению, гормональные препараты не следует вводить в один и тот же сустав более 4 раз в год [5,10]. Однако общее число инъекций в разные суставы так четко не регламентируется и может существенно превышать эту цифру.

Для подавления процесса, протекающего с поражением большого числа суставов, используются прежде всего базисные противоревматические препараты, системное лечение стероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Потребность в частых

внутрисуставных инъекциях указывает на недостаточную эффективность системного лечения и необходимость его коррекции. Причем, по мере увеличения частоты инъекций, локальная стероидная терапия все более выдвигается на первый план, фактически превращаясь в своеобразный эквивалент системной терапии.

Таблица 2.

Среди наблюдавшихся нами больных достаточно отчетливо выделяются две группы, отличающиеся друг

от друга по характеру суставного синдрома. У пациентов первой группы в клинической картине заболевания доминировало поражение ограниченного числа суставов (в подавляющем большинстве случаев – коленных). Боли в них существенно лимитировали способность больных к передвижению и выполнению повседневных действий, а упорное рецидивирующее течение синовита приводило к необходимости повторных инъекций стероидов. В то же время воспалительные изменения другой локализации не сопровождалось столь существенным дискомфортом. Состояние больных данной группы за время наблюдения в целом оставалось достаточно стабильным, и у 12 пациентов, наблюдавшихся более года, потребность во внутрисуставных инъекциях существенно не менялась.

Нарушение самочувствия у больных второй группы было связано с воспалением многих суставов без отчетливого преобладания симптоматики поражения каких-либо из них. Такой характер суставного синдрома обуславливал необходимость повторных инъекций кеналога в сравнительно большее число суставов, что приводило к значительному увеличению суммарной дозы препарата. В этих случаях локальная стероидная терапия на протяжении более или менее продолжительного времени фактически «выполняла функции» недостаточно эффективного системного лечения.

Этот вариант использования внутрисуставного метода конечно не может стать полноценной заменой основных противоревматических препаратов и был, безусловно, вынужденной мерой. Во всех случаях мы прежде всего рассматривали возможность подавления воспалительной активности при помощи систем-

ных методов лечения. Однако у части больных в силу целого ряда причин (плохая переносимость, недостаточная эффективность антиревматических средств, отсутствие в продаже необходимых медикаментов, сопутствующие заболевания и т.д.) подбор адекватной базисной терапии оканчивался неудачей или затягивался на длительное время. Назначение стероидов внутрь в одних случаях не давало желаемого эффекта, в других было нежелательным (например, у больных пожилого возраста, с избыточным весом, при наличии остеопороза и т.д.). Внутрисуставные инъекции кеналога у этих больных были практически единственным доступным способом существенно улучшить самочувствие, причем действие однократной инъекции в целом было не менее продолжительным, чем в первой группе.

Из 10 больных данной группы, наблюдавшихся более года, у 4 было достигнуто существенное снижение активности заболевания после назначения достаточно эффективной системной терапии, что позволило практически отказаться от локального введения стероидов. Еще у 4 потребность во внутрисуставных инъекциях снизилась, хотя основное лечение существенно не менялось. У 2 наблюдалась устойчивая стероидозависимость с резким ухудшением самочувствия при удлинении интервалов между инъекциями, составлявших обычно не

более 2 месяцев.

Полученные данные позволяют говорить о возможности проведения систематической локальной терапии кеналогом в двух основных вариантах. Если активность заболевания в целом достаточно эффективно контролируется при помощи системной терапии, но сохраняется симптоматика активного воспаления небольшого числа суставов (чаще 1 или 2 коленных), то периодические внутрисуставные инъекции кеналога могут в течение длительного времени использоваться как мощное вспомогательное средство, дополняющее основное лечение. В тех случаях, когда нарушение самочувствия больного связано с явлениями активного полиартрита, которые не удается подавить при помощи системного лечения, введение кеналога в пораженные суставы может в течение довольно длительного времени не только дополнять, но и заменять системную стероидную терапию.

От редакции.

Вызывает сожаление отсутствие в работе анализа возможных объективных различий в двух выделяемых авторами группах больных РА, например, по составу синовиальной жидкости, артроскопической или морфологической картине синовио. Не прослежена их динамика в процессе локальной внутрисуставной терапии кеналогом.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Шишманов Д. Значение локального внутрисуставного медикаментозного лечения в комплексной терапии ревматоидного артрита. Тер. архив 1990, 62, 5, 107-109.
2. Balogh Z., Ruzonyi E. Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone: a double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with Juvenile chronic arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1988, 67, 80-82.
3. Bird H.A., Ring E.F.J., Bacon P.A. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1979, 38, 36-39.
4. Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. Drugs, 1996, 52(4), 507-14.
5. Carlsson A., Lindmark B., Marsal L. Intra-articular steroids – an alternative to knee synovectomy in rheumatoid arthritis? Scand. J. Rheumatol., 1984, 13, 375-377.
6. Centeno LM, Moore ME. Preferred intraarticular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology. Arthr. Care Res., 1994, 7(3), 151-5.
7. DeSilva M., Salisbury R., Hazleman B.J., Parr G., Raight P. Intra-articular steroid therapy in the rheumatic diseases: a clinical, radioisotopic and thermographic comparison of five steroid esters. Rev. Rheum. Mal. Osteoartic, 1981, Abstr., XVth Internat. Congr. of Rheumatol., 198.
8. Blyth T., Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. Br. J. Rheumatol., 1994, 33(5), 461-3.
9. Honkanen VE, Rautonen JK, Pelkonen PM. Intra-articular glucocorticoids in early juvenile chronic arthritis. Acta Paediatr., 1993, 82(12), 1072-4.
10. Ostergaard M., Halberg P. [Intra-articular glucocorticoid injections in joint diseases]. Ugeskr. Laeger 1999 Feb 1;161(5):582-6.
11. Rigby P., Glick E.N., Smith R. Intra-articular injection of triamcinolone in rheumatoid arthritis. Proceed. VIth Europ. Rheumatol. Congr., Brighton, 1971, 4-13.

Summary.

Objective. To assess the dependence of the efficacy of Kenalog intraarticular injections on the disease activity according to the index of the number of joints needing treatment.

Material and methods. 50 RA pts with insufficient effect of systemic drug treatment of inflamma-

tory changes in joints (45 females and 5 males) aged 18-77 (median age 53.0 ± 13.0). Disease duration varied from 6 months to 30 years (median 11.5 ± 7.9 years).

Results. 50 pts had 495 Kenalog intraarticular injections. 31 pts had no more than 3 joints (median 1.9 ± 0.8), 19 pts had injections into 4 and more joints (median 5.9 ± 1.5). Duration of improvement after single Kenalog injection in both did not differ significantly (3.4 ± 3.2 months in the 1st group and 4.3 ± 6.2 months in the 2nd).

Conclusion. active inflammation persisted in a few of joints inspite of the effective in the whole systemic therapy, periodic intraarticular Kenalog injections can time be used for a long as an active assisting treatment completing the basic therapy. In cases of persisting polyarthritis not responding to systemic therapy Kenalog administration into inflamed joints can not only complement but also substitute the systemic steroid therapy for some time

Key words: rheumatoid arthritis, Kenalog, intraarticular injections.

УДК: 616.72-002.77-08

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СТРУКТУМ (ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ) НА БИОЭНЕРГИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

В.И. Шишкин, Г.В. Кудрявцева, А.Б. Рябков

Санкт-Петербургский государственный университет (ректор – академик
РАН Л.А. Вербицкая)

Резюме.

Проведено клинико-лабораторное исследование, включающее 30 больных с достоверным диагнозом остеоартроза (ОА) коленного сустава. Изучен эффект хондроитинсульфата (структур) на основные биоэнергетические показатели синовиальной жидкости. Полученные результаты свидетельствуют, что выраженная локальная гипоксия хрящевой ткани, способствующая развитию и хронизации воспалительного процесса в синовиальной среде коленного сустава при ОА, успешно купируется названным препаратом. Одновременно нормализуются биоэнергетические параметры синовиальной жидкости: уровень поглощения кислорода клетками синовии, активность ряда ферментов углеводно-фосфорного (энергетического) метаболизма, а также глюкуронидазы и гиалуронидазы.

Ключевые слова: остеоартроз, простагландины, кислые гидролазы, ферменты углеводно-фосфорного метаболизма, скорость поглощения кислорода, окислительное фосфорилирование, хондроитинсульфат.

Исследования последних лет при остеоартрозе (ОА) показали, что процесс деструкции хряща при этой болезни сопровождается потерей хрящевым матриксом триады кислых мукополисахаридов: гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, кератансульфата [5, 10], что ведет к частичной потере амортизационных свойств с утратой эластичности и упругости. Наблюдается также нефизиологическое перераспределение физической нагрузки: вследствие деструкции хряща значительному давлению подвергается субхондральная костная

ткань, в которой могут возникнуть таберкулярные микротрещины и микропереломы. Повреждения сосудистой сети, питающей кость, приводят к внутрикостной гипертензии с очаговой гипоксией и ишемией кости [10]. Частичная потеря биомеханических свойств хряща при резком перепаде нагрузки на субхондральную кость вызывает ее уплотнение, склероз, образование остеофитов [1].

Патогенетическим механизмом считают смещение динамического равновесия биосинтетической активности хондроцитов и процес-