

О.Б. Яременко, д.м.н., профессор, Д.Л. Федьков, А.И. Ивашковский, С.Х. Тер-Вартаньян, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов: от эмпирической терапии к стандартам доказательной медицины

Внутрисуставные и периартикулярные инъекции лекарственных препаратов занимают важное место в лечении воспалительных и невоспалительных артропатий и заболеваний околосуставных тканей. В настоящее время основной группой лекарственных средств, используемых для локальной инъекционной терапии, являются глюкокортикоиды (ГК) пролонгированного действия. При остеоартрозе (ОА), в основном гонартрозе, могут применяться внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты. Доказательная база, обосновывающая целесообразность внутрисуставного введения других лекарственных препаратов, отсутствует. Впервые ГК внутрисуставно (10 мл гидрокортизона в коленный сустав) ввел Y.W. Thonp в Бостоне в 1950 г., приписав наблюдавшуюся при этом положительную реакцию общему резорбтивному действию и не стал вести дальнейших исследований в этом направлении [1]. J.L. Hollander в 1951 г. в Филадельфии вводил гидрокортизона ацетат по 25–37 мг в полости коленных суставов больным ревматоидным артритом (РА) и ОА. В первые 24 ч в 90% случаев был получен четкий положительный эффект, который держался в среднем около 8 дней [2]. В 1961 г. J.L. Hollander с соавт., проанализировав результаты более чем 100 тыс. внутрисуставных и околосуставных введений ГК, проведенных у 4 тыс. больных, подтвердили противовоспалительный и анальгетический эффект локальной терапии и безопасность повторных инъекций препаратов [1]. В дальнейшем в исследованиях с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) было показано, что при РА клиническая эффективность внутрисуставного введения ГК ассоциируется с уменьшением признаков воспаления [3]. Кроме того, недавние исследования показали, что внутрисуставное введение ГК способствует замедлению костной деструкции по данным рентгенографии у больных с ранним РА [4] в отличие от перорального приема ГК [5]. В настоящее время эффективность локальной терапии ГК, позволяющей в большинстве случаев добиться незамедлительных положительных результатов, не вызывает сомнений и не нуждается в широкой пропаганде. Вместе с тем артроцентез, как и любое другое инвазивное вмешательство, может сопровождаться развитием осложнений. Наиболее серьезными из них являются нагноение сустава, повреждение хряща и синовиальной оболочки. В большинстве случаев развитие осложнений связано с несоблюдением правил проведения манипуляции, режима (частоты и дозировки) введения лекарственных препаратов. В связи с этим, а также учитывая возрастающую численность больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, расширение круга врачей, использующих в практике локальную инъекционную терапию ГК, вопросы стандартизации и совершенствования этого метода лечения не утрачивают своей актуальности. За последние годы мировой опыт практического применения внутрисуставных инъекций ГК дополнился результатами высококачественных клинических исследований, что позволило более четко сформулировать показания и противопоказания к лечению, определить рациональную частоту внутрисуставных инъекций. Обновленная информация по этой проблеме нашла отражение в недавно изданном методическом руководстве [6], ключевые вопросы стандартизации методики обсуждались на советах экспертов — ревматологов и ортопедов-травматологов Украины (Киев, 14 ноября 2008 г.; Донецк, 27 мая 2009 г.), где были приняты соответствующие резолюции. В этом материале делается

акцент на наиболее важных и до недавнего времени спорных моментах применения метода локальной, прежде всего внутрисуставной, инъекционной терапии ГК с привлечением информации, появившейся в научной литературе за последние месяцы.

Эффективность и безопасность внутрисуставного введения ГК определяются рядом факторов, к которым относятся корректная оценка показаний и противопоказаний, правильный выбор препарата, его дозировки и техники проведения манипуляции, а также строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

Основными показаниями к внутрисуставному и периартикулярному введению ГК являются:

- неинфекционные артриты (РА, псориатический артрит*, болезнь Бехтерева, болезнь Рейтера, реактивные артриты, артриты при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника, острые микрокристаллические артриты, артриты при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах) при наличии явных признаков воспаления с выраженным экссудативным компонентом и неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- реактивные синовиты на фоне ОА;
- посттравматические и постоперационные серозные артриты (синовиты);
- периартриты, тендовагиниты, бурситы, если последние являются самостоятельным патологическим процессом, а не следствием артрита.

Следует избегать инъекции через псориатическую бляшку в связи с присутствием в ней (даже после обработки кожи растворами йода и спирта) золотистого стафилококка.

В общем виде можно сформулировать, что единственным показанием для внутрисуставного введения ГК является наличие асептического синовита — неинфекционного воспаления синовиальной оболочки, сопровождающегося избыточным накоплением в полости сустава синовиальной жидкости, имеющей агрессивные (хондро- и остеодеструктивные) свойства вследствие высокой концентрации медиаторов воспаления (ферментов, в т.ч. металлопротеиназ, оксида азота, простагландинов и лейкотриенов, продуктов перекисного окисления липидов). Синовит может быть выявлен клинически (припухлость, симптомы баллотации, местное повышение температуры, реже — покраснение), по данным УЗИ или МРТ (утолщение синовиальной оболочки и визуализация ее сосудов, избыточное количество жидкости).

Относительным показанием для внутрисуставного введения ГК можно считать сгибательные контрактуры (чаще коленных или локтевых суставов) вследствие воспалительной артропатии длительностью до 1 года даже при отсутствии явных признаков синовита. Это оправдано из соображений исчерпания всех возможностей для ликвидации контрактур без хирургического вмешательства.

В реальной медицинской практике вводить в сустав пролонгированные ГК целесообразно при сохранении синовита одного или нескольких суставов (моно- или олигоартрит), несмотря на лечение НПВП и средствами местного воздействия (мази, кремы, компрессы) в течение 1–2 недель. В подавляющем большинстве случаев, если синовит не купировался за это время, он становится хроническим, и риск отрицательного влияния агрессивной синовиальной жидкости на внутрисуставные структуры, прежде всего хрящ, значительно превосходит гипотетический вред от внутрисуставного введения ГК. Безусловно, такая тактика оправдана

при первичном моно(олиго)артрите или преимущественном поражении 1 или 2 суставов у больного с хорошо медикаментозно контролируемым полиартритом. В случае нелеченного полиартрита первоочередной должна быть разработка и реализация стратегии системной базисной терапии.

История предшествующего лечения не имеет существенного значения, кроме времени, прошедшего после последней внутрисуставной инъекции ГК, о чем подробнее пойдет речь далее.

Общими противопоказаниями к применению локальной инъекционной терапии являются:

- септическое состояние (бактериемия) и острые вирусные заболевания;
 - инфицирование кожи и подкожных тканей в области предполагаемой инъекции;
 - выраженные гипокоагуляционные нарушения гемостаза (эндогенные или связанные с приемом антикоагулянтов);
 - индивидуальная непереносимость препаратов.
- Внутрисуставное введение ГК противопоказано в следующих случаях:
- инфекционные (гнояный, гонококковый, туберкулезный, вызванный другими видами бактерий, а также грибковый) артриты;
 - гемартрозы (гемофилия, пигментный виллезонодулярный синовит, опухоли, травмы);
 - внутрисуставные переломы;
 - остеохондропатии;
 - ОА без реактивного синовита (периартикулярное введение допустимо);
 - хронические артриты в далеко зашедших стадиях с выраженными остеохондродеструктивными изменениями (значительный остеопороз или остеолит костей, образующих сустав, резкое сужение суставной щели) и преобладанием фиброзно-склеротических процессов;
 - «разболтанность» суставов (противопоказаны частые инъекции);
 - отсутствие эффекта при двух-трехкратном введении в один и тот же сустав.

Следует избегать инъекций пролонгированных ГК, особенно многократных,



О.Б. Яременко

Учитывая возможность системного действия пролонгированных ГК при частых инъекциях, необходимо иметь в виду и такие относительные противопоказания к использованию этой группы препаратов, как туберкулез, гнойные инфекции любой локализации, язвенные поражения пищеварительного тракта, сахарный диабет, артериальная гипертензия, выраженное ожирение, почечная недостаточность, психические заболевания, системный остеопороз.

Никогда не следует выполнять внутрисуставные инъекции с профилактической целью.

Следует избегать внутрисуставных инъекций пролонгированных ГК у больных с неясным диагнозом, пока не исчерпаны все возможности его установления, так как в этом случае на несколько недель или месяцев затушевывается клиническая симптоматика и пролонгируется период назначения адекватной базисной терапии. Тезис о недопустимости внутрисуставного введения ГК, пока не будет установлен диагноз, подчеркивается и в опубликованных в 2010 г. рекомендациях EULAR/EFORT (Европейская противоревматическая лига/Европейская федерация национальных ассоциаций ортопедов и травматологов) по диагностике и начальному лечению больных с острым или недавно начавшимся отеком коленного сустава [7].

Внутрисуставное применение ГК при отдельных нозологиях

При моно- и олигоартритах, обусловленных РА, внутрисуставное введение ГК может использоваться в качестве «мост-терапии» на ранних сроках болезни. Также возможно использование инъекционной терапии ГК при наличии противопоказаний к терапии базисными препаратами и НПВП. Основные показания и противопоказания к внутрисуставному введению ГК при РА (Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, 1996) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показания и противопоказания к внутрисуставному введению ГК при РА

Цель	Лечение активного синовита в начале болезни Улучшение функции суставов
Ограничения	Влияние только на локальный процесс. Только временное улучшение Прогрессирование заболевания, несмотря на симптоматический эффект Избегать повторных инъекций в один и тот же сустав чаще, чем 1 раз в 3 мес
Показания	Моно-, олигоартрит умеренной или высокой местной активности Преимущественное поражение одного или двух суставов при полиартрите При РА в начале базисной терапии при высокой местной активности 1-2 суставов При наличии противопоказаний для базисной терапии, в качестве временного паллиативного метода Предотвращение деформаций, в качестве компонента программы реабилитации
Противопоказания	Локальная или системная инфекция Выраженный околосуставный остеопороз Сложный доступ к суставу Чрезсуставный перелом Патология свертывания крови Неэффективность предыдущей внутрисуставной терапии

непосредственно в ткань сухожилий в связи с опасностью их разрыва. Нерационально также вводить ГК в воспаленные сумки, сообщающиеся с полостью сустава, если в это время последний поражен артритом. Это связано с тем, что в подавляющем большинстве случаев жидкость поступает из суставной полости в сумку через канал, функционирующий лишь в одном направлении (по типу клапана). Поэтому инъекция препарата в сумку, как правило, неэффективна, а бурсит ликвидируется только после введения ГК внутрисуставно.

У пациентов с ранним РА однократное внутрисуставное или внутримышечное введение ГК может даже индуцировать ремиссию [8]. Данные о том, что ГК при периодическом (не чаще 4 раз в год) внутрисуставном введении не только не способствуют деструктивным изменениям хряща, но и обладают хондропротективными свойствами [9], позволили впервые выделить системное и внутрисуставное использование ГК как рекомендацию Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2007) по лечению

Продолжение на стр. 66.

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов: от эмпирической терапии к стандартам доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 65.

раннего РА, причем с наивысшим уровнем доказательности — IA [10].

При микрокристаллических артропатиях показанием для внутрисуставного введения ГК являются резистентность к НПВП и колхицину, непереносимость этих препаратов, затяжные эпизоды моноили олигоартритов. Препаратами выбора являются производные бетаметазона длительного действия, которые благодаря своим свойствам не вызывают обострения артрита.

При ОА 95% ревматологов США когда-либо применяли внутрисуставное введение ГК, а 53% — часто прибегали к этой процедуре [11, 12]. При коксартрозе внутрисуставное введение ГК бывает эффективным очень редко. При правильном введении препарата в полость сустава через 12-14 ч наблюдается уменьшение болей, но эффект, как правило, кратковременный (2-7 дней), что связывают с механической перегрузкой сустава. Если однократное введение ГК привело только к кратковременному эффекту, повторные введения препарата требуют особых показаний. Это связано с тем, что причиной усиления болей может быть не обострение синовита, а повреждение хряща, которое может прогрессировать при повторных введениях ГК. В результате метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований, отобранных в Cochrane Controlled Trials Register, Medline (1966-2003 гг.) и Embase (1980-2003 гг.), в которые вошли пациенты с преимущественно легкой и средней степенью тяжести остеоартроза и дозой ГК от 6,25 до 80 мг из расчета по преднизолону, было показано, что количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить одно улучшение, составило от 1,3 до 3,5. В одном исследовании изучалось возможное уменьшение высоты суставной щели, однако не было выявлено достоверных различий между ГК и плацебо (длительность наблюдения 2 года).

Иногда после артропластики тазобедренного сустава развивается синовит коленного сустава (как правило, транзиторный), обычно на противоположной стороне. Персистенция синовита является показанием для локального введения ГК и обычно высокоэффективно.

Характеристика препаратов

Механизм действия ГК достаточно изучен и подробно описан в соответствующей литературе. Применительно к рассматриваемой проблеме можно лишь упомянуть о способности ГК путем регуляции транскрипции и трансляции генов подавлять синтез провоспалительных цитокинов (некоторых интерлейкинов и фактора некроза опухоли), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), индуцировать синтез липокортина — ингибитора активности фосфолипазы A₂. Это так называемые геномные эффекты. Биологическое действие, являющееся следствием изменения уровня этих регуляторов метаболизма, составляет основу того широкого спектра сдвигов в функциональной активности клеток и состояний межклеточных структур, который обеспечивает подавление воспалительного процесса. Вместе с тем при применении ГК в высоких дозах большое значение приобретают негеномные эффекты, такие как стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, угнетение пролиферации лимфоцитов, подавление активности нейтрофилов, функциональной активности фибробластов и эндотелиоцитов и др. Современные представления о механизмах действия ГК дают основания рассматривать их внутрисуставное применение как специальную форму терапии высокими дозами, когда благодаря достижению высокой местной концентрации в дополнение к наиболее важным геномным эффектам также проявляются негеномные влияния.

При внутрисуставном введении суспензий нерастворимых солей ГК микрокристаллические частицы фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, благодаря чему реализуется противовоспалительное действие на более глубоко расположенные ткани.

Для локальной инъекционной терапии чаще всего применяют пролонгированные формы ГК — суспензия бетаметазона дипропионата и натрия фосфата, метилпреднизолон и триамцинолон в форме депо. Значительно реже используется ГК короткого действия — гидрокортизона ацетат.

Чтобы свести к минимуму частоту случаев атрофии кожи и подкожных тканей вследствие применения этих препаратов, необходимо соблюдать рекомендуемые дозы.

Противовоспалительное действие водной кристаллической суспензии синтетического фторированного ГК триамцинолона ацетонида проявляется через 1-3 дня после внутрисуставной инъекции и продолжается в среднем до 1 мес. Чаше, чем другие пролонгированные ГК, этот препарат вызывает микрокристаллический артрит (через 6-12 ч после введения), атрофию кожи и подкожной жировой клетчатки, некроз сухожилий,

Таблица 2. Сравнительная эффективность гидрокортизона при внутрисуставных введениях у больных с ОА

Вмешательство	n	Длительность наблюдения (нед)	Эффективность
Гидрокортизон 50 мг vs ПЛ	202	24	Одинаковая
Гидрокортизон 25 мг vs ПЛ	25	4	Одинаковая
Преднизолон 25 мг vs ПЛ	44	8	Одинаковая
Триамцинолон ДД 20 мг vs ПЛ	34	8	>ПЛ 1 нед
Триамцинолон ДД 20 мг vs ПЛ	28	8	>ПЛ 2 нед
Триамцинолон ДД 20 мг vs ПЛ	84	6	>ПЛ 1 нед
Метилпреднизолон-депо 40 мг vs ПЛ	59	8	>ПЛ 3 нед

Примечание. ПЛ — плацебо ДД — длительного действия

Таблица 3. Дозировка и частота введений суспензии бетаметазона в зависимости от размера сустава

Размер сустава	Объем препарата (мл)	Возможное одномоментное введение препарата (количество суставов)	Частота введений в один сустав	Повторные введения в другие суставы
Крупные (коленные, плечевые)	1,0	1	Не чаще 1 раза в 3 мес	Через 7-14 дней
Средние (локтевые, голеностопные)	0,5	2	Не чаще 1 раза в 1-3 мес	Через 7-14 дней
Мелкие (межфаланговые, пястно-фаланговые)	0,1-0,2	3-4	Не чаще 1 раза в 1-3 мес	Через 7-14 дней

Пролонгированная лекарственная форма бетаметазона — фторированного производного метилпреднизолона — состоит из двух солей бетаметазона. Первая составляющая — натрийфосфатная соль бетаметазона обладает высокой растворимостью, быстро гидролизует и всасывается, что обеспечивает быстрое наступление эффекта (в течение 2-4 ч). Вторая составляющая (бетаметазона дипропионат), напротив, характеризуется слабой растворимостью, медленным гидролизом и всасыванием. Комбинация этих веществ обеспечивает, с одной стороны, быстрое, с другой — длительное действие препарата (до 30-35 дней). Важная особенность этого препарата — низкая концентрация и малая величина кристаллов. Так, концентрация кристаллов в пролонгированных формах составляет: триамцинолона — 40 мг/мл, бетаметазона — 6,4 мг/мл, а их приблизительная величина — 12,0 мкм и 2-6 мкм соответственно. Эти уникальные свойства делают безопасным экстраартикулярное введение препарата. Дополнительным преимуществом пролонгированного препарата бетаметазона, содержащего водорастворимый компонент, является возможность избежать применения анестетика, так как быстро развивающийся противовоспалительный эффект снимает возможные проявления микрокристаллического синовита, что делает оправданным применение данного препарата у пациентов с аллергическими реакциями на анестетики. Кроме того, использование этого препарата наиболее обосновано для купирования атаки микрокристаллических артритов.

Депо-препараты метилпреднизолон (водная суспензия метилпреднизолон ацетата) обеспечивают выраженный и длительный противовоспалительный эффект, существенно не отличаясь по этим параметрам от пролонгированных форм триамцинолона. Эти препараты практически не обладают минералокортикоидной активностью.

связок, мышц. Используется только для введения в полость сустава.

Гидрокортизона ацетат — первый препарат, который использовался в клинической практике для локальной терапии. При внутрисуставном введении действие начинается вскоре после введения и длится около одной недели. По выраженности и длительности действия значительно уступает пролонгированным ГК, в связи с чем в последние годы его применяют все реже, в основном для инфильтрации периартикулярных тканей или при слабо выраженных признаках синовита.

В плацебо-контролируемых исследованиях эффективность гидрокортизона при внутрисуставных введениях у больных с ОА была сравнима с плацебо (табл. 2) [13].

Для лучшего распределения ГК в суставной полости, достижения быстрого обезболивающего эффекта и уменьшения риска реакции раздражения допустимо и целесообразно смешивать его с местным анестетиком, обычно 1-2% раствором лидокаина, который при смешивании с пролонгированным ГК не вызывает образования хлопьев. Количество местного анестетика определяется объемом жидкости, которую можно ввести в конкретный сустав. Из-за малой вместимости мелких, например межфаланговых, суставов в них чаще вводят неразведенный ГК.

Основным требованием при проведении локальной инъекционной терапии является строжайшее соблюдение асептики. Следует помнить, что повторное использование препарата, содержащегося в открытой ампуле, недопустимо. Абсолютно неприемлемо вводить препарат из одного флакона (тем более шприца) разным больным или оставлять неиспользованную часть лекарства для применения в последующие дни. Манипуляцию обязательно проводят в стерильных перчатках. Операционное поле

обрабатывают 5% спиртовым раствором йода, затем 70° этиловым спиртом. Непосредственно перед инъекцией точку введения протирают спиртом повторно. В отличие от других областей место введения на стопе обрабатывают спиртовым раствором йода и спиртом дважды.

Внутрисуставные манипуляции

После прокола суставной капсулы следует попытаться аспирировать внутрисуставную жидкость, чтобы убедиться в правильном расположении иглы. Если эвакуация жидкости не вызывает затруднений, то следует считать правилом удаление максимально возможного ее количества. Этим достигается снижение давления в полости сустава, что в свою очередь уменьшает болевые ощущения, в том числе обусловленные введением дополнительного объема лекарственной смеси, и облегчает выполнение инъекции. Кроме того, с внутрисуставной жидкостью удаляются агрессивные ее компоненты, в частности протеазы, повышается концентрация лекарственного вещества в суставе и замедляется утечка его по лимфатическим путям. В значительной части случаев даже при большом количестве жидкости аспирировать ее не удается из-за высокой вязкости или блокировки кончика иглы плотными частицами. В этих ситуациях о нахождении иглы в полости сустава приходится судить лишь по легкости и относительной безболезненности введения лекарственных препаратов. При появлении интенсивной боли и/или большого сопротивления следует усомниться в том, что игла находится в полости сустава. После проведения манипуляции, особенно на «нагрузочном суставе», целесообразно обеспечить максимально возможный покой конечности в течение 24 ч.

Количество инъекций и дозировка препаратов

При решении вопроса о количестве инъекций ГК необходимо руководствоваться здравым смыслом, данными о длительности действия препаратов, возможных системных эффектах. Одним из наиболее важных лимитирующих обстоятельств является суммарная курсовая доза препаратов. При введении высоких доз проявляется системное действие ГК, которым нельзя пренебречь и которое может в какой-то степени скомпенсировать функцию коры надпочечников или приводить к неправильной оценке эффективности других препаратов, используемых в комплексной терапии.

Разово внутрисуставно может быть введено не более 1,0 мл суспензии бетаметазона или не более 40 мг (в исключительных случаях в несколько суставов до 60 мг) метилпреднизолон или эквивалентной дозы других пролонгированных ГК или же 100 мг гидрокортизона. Следует помнить, что эффект после введения пролонгированных ГК сохраняется от 2 до 4 нед. Периодичность инъекций в один и тот же сустав на практике зависит от длительности сохранения клинического результата (отсутствие рецидива синовита, болевого синдрома и т.д.). Эффект лечения должен оцениваться по объективным критериям, а не базироваться лишь на ощущениях больного. Введение пролонгированных ГК в разные суставы следует проводить с интервалом не менее чем 7-14 дней, в один и тот же сустав — не менее 1 мес (вторично) или 3 мес (повторно), в коленные и тазобедренные — с интервалом не менее 3 мес. Для примера приводим рекомендуемые дозы и частоту инъекций суспензии бетаметазона в различные суставы (табл. 3).

Необходимо избегать частых инъекций ГК в суставы, которые несут большие нагрузки — тазобедренные, коленные. Введение в них пролонгированных ГК рекомендуется осуществлять не чаще чем один раз в 3 мес. При несоблюдении этого правила катаболическое действие ГК на хрящ может преобладать над положительным эффектом от ликвидации воспалительного процесса. При наличии рецидивирующего реактивного синовита на фоне ОА внутрисуставные инъекции ГК также желательнее выполнять с интервалом не менее 3 мес. Назначение пролонгированных ГК в виде курса ежедневных или еженедельных внутрисуставных инъекций недопустимо.

Если одна инъекция в сустав не приводит к улучшению, можно провести повторное введение, но не в то же самое место. При неэффективности повторного введения третью попытку делать не следует, по крайней мере в течение 3-4 нед. Это может быть связано с тем, что диагноз неверен.

Наиболее серьезным (хотя и редко встречающимся) осложнением, которое может возникнуть в результате артроцентеза, является инфицирование сустава. Развитию гнойного артрита способствуют нарушения иммунной регуляции, обусловленные фоновым ревматическим заболеванием или индуцированные иммуносупрессивной терапией, а также подавление местного иммунного ответа самими ГК. Подозрение на инфекционный артрит должно возникать во всех случаях первичного моноартрита крупных суставов, особенно сопровождающихся лихорадкой, общей интоксикацией, регионарной лимфаденопатией, лейкоцитозом, выраженными местными признаками воспаления; при необычном характере обострения воспалительного процесса в одном или нескольких суставах у больных с хроническим полиартритом; при усилении боли, припухлости или гипертермии сустава, сохраняющихся более 3 суток после проведенного артроцентеза; при наличии эритемы и других признаков воспаления на коже в месте предыдущей инъекции в сустав; при получении мутной, зеленоватой, имеющей неприятный запах внутрисуставной жидкости. Следует считать правилом исследование синовиальной жидкости, в том числе бактериологическое, во всех перечисленных случаях, а также у всех впервые заболевших пациентов с моно- или олигоартритом. При соблюдении требований асептики частота возникновения индуцированного локальной инъекционной терапией инфекционного артрита не превышает десятых долей процента, по некоторым данным — 1 случай на 46 тыс. инъекций [14].

Приблизительно в 5-15% случаев в ближайшие часы после внутрисуставного введения ГК наблюдается усиление боли и других признаков воспаления в суставе. Это явление носит название «постинъекционного кристаллического синовита» и обусловлено фагоцитозом мелких кристаллов глюкокортикоидного препарата с последующим высвобождением нейтрофилами лизосомальных ферментов и других медиаторов воспаления. Максимальная длительность такого обострения — 2-3 дня. При введении ГК в суставы, над которыми слой подкожных тканей обычно тонкий (лучезапястные, пястно-фаланговые, межфаланговые, височно-нижнечелюстные), существует повышенный риск возникновения таких осложнений, как локальная депигментация, атрофия кожи и околоуставных мягких тканей. Наиболее часто это наблюдается после введения триамцинолона. Как правило, изменения кожи и подкожных тканей самостоятельно исчезают в течение 1-2 лет.

Способность ГК ухудшать репаративные процессы в сочетании с местнораздражающим действием их микрокристаллических растворов может провоцировать частичные или полные разрывы сухожилий и связок после инфильтрации периартикулярных тканей. Поэтому введение пролонгированных ГК непосредственно в сухожилия, особенно крупные (типа ахиллова), противопоказано, инъецируют ГК только в синовиальные влагалища. Хотя инструкции по применению всех пролонгированных ГК допускают их внутримышечное введение, однако при этом могут развиваться стерильные абсцессы мышц, иногда требующие дренирования. Наиболее безопасным препаратом для всех внесуставных введений является суспензия бетаметазона.

В целом осложнения после локальной инъекционной терапии ГК отмечаются редко и не являются фактором, сдерживающим применение этого метода лечения в необходимых случаях.

Концепция стероидной артропатии основывается главным образом на результатах экспериментальных исследований и, как правило, связана со слишком частым введением ГК (чаще 1 раза в месяц) [15, 16]. При соблюдении показаний, техники выполнения манипуляции и разумной частоты инъекций прогрессирование деструктивных

изменений в хряще и подлежащей кости вследствие введения в сустав ГК является скорее гипотетическим предположением, чем реальным фактом. На практике положительный эффект от подавления воспалительного процесса — основного фактора повреждения хряща при артрите — превалирует над теоретическим ущербом, который может нанести инъекция ГК внутрисуставным тканям. Кроме того, достигаемое вследствие уменьшения боли восстановление подвижности сустава улучшает кровообращение в нем и прилегающих мышцах. Это, в свою очередь, препятствует атрофическим изменениям в хряще, синовиальной оболочке,

продолгованных ГК, даже повторные, оказывают повреждающее действие на хрящ у больных с ОА.

Еще одним доказательством неблагоприятного влияния сохраняющегося синовита при ОА на прогноз и, соответственно, целесообразности купирования воспаления являются недавно опубликованные данные, полученные в исследовании EULAR [17]. Согласно его результатам наибольшее прогностическое значение в отношении возникновения потребности в замене коленного сустава у больных с ОА при трехлетнем наблюдении имеют рентгенологическая стадия болезни по Келлгрэну-Лоуренсу и наличие синовита (выпота) сустава (рис.).

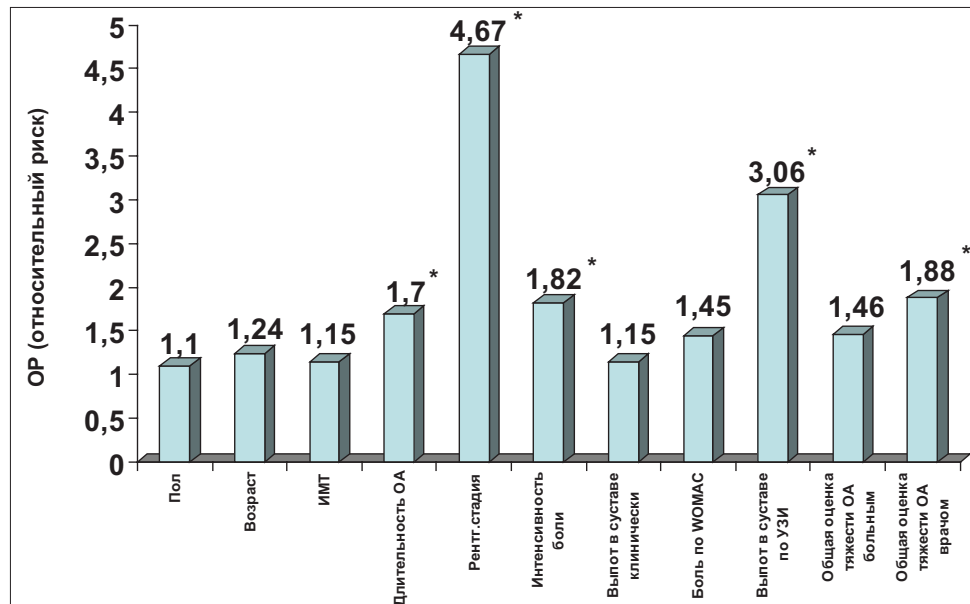


Рис. Клинические и УЗИ-предикторы замены сустава при ОА коленных суставов
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; * достоверное влияние на прогноз.

мышцах, развивающимся в результате гиподинамии. Согласно результатам проведенных научных исследований внутрисуставное введение ГК при синовите коленного сустава вследствие воспалительной артропатии не только не стимулирует деградацию хряща, но и может иметь хондропротективный эффект, а влияние на костный метаболизм кратковременно и обратимо. Имобилизация после инъекции на 24 ч может способствовать большему хондропротективному результату. При ОА наличие воспаления в суставе ассоциируется с более неблагоприятными исходами и рентгенологическим прогрессированием заболевания. Подавление воспаления имеет хондропротективное действие. Нет доказательств, что внутрисуставные инъекции

Интересно, что кроме быстрого купирования воспаления и сохранения функции сустава, внутрисуставные введения ГК при РА значительно снижают вероятность развития лимфом: в процессе 30-летнего наблюдения за 378 больными установлено, что риск развития злокачественных лимфом при лечении внутрисуставными введениями ГК (если инъекция проводится в течение 1 мес после развития синовита) составляет 0,24, что существенно ниже не только по сравнению с больными, не получавшими внутрисуставных инъекций (1,0), но и в сравнении с пациентами, в лечении которых ГК применялись перорально (0,69) (табл. 4) [18].

Таблица 4. Влияние системной и внутрисуставной терапии ГК на риск развития злокачественных лимфом у больных РА	ОР (относительный риск)
Отсутствие применения ГК	1,0
ГК перорально	0,69
начало лечения в 1-5 год	0,53
начало лечения позже 5 лет	0,87
длительность лечения ≥4 нед.-2 года	0,81
длительность лечения >2 лет	0,57
ГК внутрисуставно в целом	0,44
ГК внутрисуставно в течение 1 мес после развития синовита	0,24

Таблица 5. Показания к локальной терапии ГК при поражении мягких тканей	
Заболевания мягких тканей, требующие локальной терапии ГК	
Плечо	Тендинит бицепса Субакромияльный бурсит Тендинит подостной мышцы Периартрит (адгезивный капсулит, «замороженное плечо»)
Локоть	Латеральный эпикондилит («теннисный» локоть) Медиальный эпикондилит (локоть игрока в гольф)
Запястье и кисть	Ганглий Болезнь де Кервена (стенозирующий теносиновит сухожилия короткой мышцы, отводящей большой палец и длинного абдуктора большого пальца) Щелкающие пальцы Туннельный запястный синдром
Область тазобедренного сустава	Вертельный бурсит Бурсит в области m. Iliopsoas
Коленная область	Препателлярный бурсит
Таз	Седальничные бурситы
Спина, туловище	Триггерные болезненные точки при фибромиалгии
Стопа	Ахиллобурсит. Пяточный бурсит. Метатарзалгия Мортон

Поражение мягких тканей

Локальное введение ГК (иногда в сочетании с местными анестетиками) относится к числу наиболее эффективных методов лечения воспалительных заболеваний мягких тканей (табл. 5).

В настоящее время лечение больных с воспалительными и дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов и связочного аппарата трудно представить без локального введения лекарственных препаратов. Целенаправленное введение ГК в воспаленные суставы или периартикулярные ткани способствовало надежному и зачастую длительному купированию болезненных проявлений и сохранению трудоспособности миллионам пациентов и с этой точки зрения может рассматриваться как уникальный, незаменимый метод лечения. В ряде случаев такое лечение может быть единственно эффективным. При соблюдении показаний и противопоказаний, техники и кратности инъекций использование пролонгированных ГК имеет благоприятный, вполне приемлемый для клинической практики профиль безопасности. С точки зрения безопасности ключевым моментом в итоге является недопущение чрезмерно высокой концентрации и неоправданно большой длительности нахождения ГК в полости сустава. В этом контексте уместно привести оригинальную формулировку авторов одной из публикаций [19]: «Низкие дозы глюкокортикоидов, подобно стакану вина, могут быть полезны многим больным, в то время как высокие дозы, подобно бутылке вина, являются пагубными для всех».

Литература

- Hollander J.L. Arthrocentesis and intrasynovial therapy. McCarty D.J. (ed.). Arthritis and allied conditions, 9th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979: 404-414.
- Hollander J.L., Brown E.M., Jessar R.A., Brown C.Y. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. J. Am. Med. Assoc. 1951 Dec 22; 147(17): 1629-1635.
- Leitch R., Walker S.E. The rheumatoid knee before and after arthrocentesis and prednisolone injection: evaluation by Gd-enhanced MRI. Clin. Rheumatol. 1996; 47: 358-366.
- Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 815-822.
- Capell H.A., Madhok R., Hunter J.A., Porter D., Morrison E., Larkin J. et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 797-803.
- Яременко О.Б., Тер-Вартанян С.Х. Внутрисуставное и околоуставное введение глюкокортикоидов (общие правила и техника манипуляций): методическое руководство. — Киев, 2009. — 78 с.
- Landewe R.B.M. et al. EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. ARD, 2010; 69, N 1: 12-19.
- Quinn M.A. Prognostic factors in large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after applications of a structured management protocol. Arthr. Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 3039-3045.
- Verchure P.J., van der Kraan, Vitters E.L. Stimulation of proteoglycan synthesis by triamcinolone acetonide and insulin-like growth factor 1 in normal and arthritic murine articular cartilage. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21, N 5. — P. 920-925.
- Combe B. [et al.]. Рекомендация Европейской антиревматической лиги по лечению при раннем артрите: отчет специальной комиссии постоянного комитета по международным клиническим исследованиям, включая терапевтические (ESCIIT). Український ревматологічний журнал. — 2007. — № 3 (29). — С. 15-31.
- Brooks P.M., March L.A. New insights into osteoarthritis // Med. Aust. — 1995. — Vol. 183. — P. 367-369.
- Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 503-509.
- Gossec L., Dougados M. — Ann. Rheum. Dis. 2004; 63, 5: 478-482.
- Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — Москва, Издательство «Литтерра». — 2003. — 507 с.
- Chandler G.N., Wright V. Deleterious effects of intra-articular hydrocortisone. Lancet 1958; 661-663.
- Steinberg C.L.R., Duthie R.B. Charcot-like arthropathy following intra-articular hydrocortisone. JAMA 1962; 181: 851-854.
- Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M. et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69, N4. — P. 644-647.
- Hellgren K., Iliadou A., Rosenquist R. et al. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69, N 4. — P. 654-659.
- Pincus T., Sokka T., Stein C.M. Are long-term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136. — P. 76-78.