

УДК: 161.72-022.77-097-615.262.1

На правах рукописи

АГИБАЕВА ЖАН БЕКТУРОВНА

**Дифференцированная локальная терапия
ревматоидного артрита и остеоартрита**

14.00.39 – ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Республика Казахстан
Семей, 2007

Работа выполнена в Семипалатинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Иванова Р.Л.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Каражанова Л.К.
кандидат медицинских наук
Сагандыкова С.К.

Ведущая организация: Карагандинская государственная
медицинская академия

Защита состоится «24» октября 2007 г. в 15 часов 00 мин.
на заседании диссертационного совета Д 09.03.01 при государственной медицин-
цинской академии г. Семей Министерства здравоохранения Республики Казах-
стан по адресу: 071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственной меди-
цинской академии г. Семей 071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Автореферат разослан « » _____ 2007 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Муковозова Л.А.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания костей и суставов широко распространены во всем мире и относятся к числу наиболее частых болезней человека. Они резко ограничивают физическую активность пациентов, оказывая тяжелое экономическое и психологическое воздействие на семьи. Эти болезни тяжелым бременем ложатся на общество, будучи связанными с потерями рабочей силы, огромными затратами на лечение, уход и обеспечение социальной поддержки пациентов. Почти 50% пациентов в течение первых 10 лет от начала заболевания становятся инвалидами. Приблизительно 33% больных ревматоидным артритом, работающих к моменту начала заболевания, вынуждены оставить работу уже в последующие 5 лет. 60-80% больных, страдающих остеоартритом (остеоартрозом), теряют способность к выполнению обычной повседневной физической нагрузки [Насонов Е.Л., 2001].

В ответ на катастрофические темпы и масштаб распространения ревматических болезней, первое десятилетие XXI века объявлено Всемирной организацией здравоохранения «Декадой костей и суставов» (The Bone and Joint Decade - 2000-2010).

В то же время вопросы терапии данных патологий далеки от своего разрешения. Сложное комплексное и до конца не изученное воздействие противоревматических и базисных препаратов на процессы воспаления, аллергии, аутоиммунитета, склерозирования и деструкции соединительной ткани обуславливают и трудности выбора наиболее оптимальных в каждом конкретном случае препаратов.

Побочные эффекты и осложнения применения препаратов, действующих системно через общий кровоток и вводимых перорально или парентерально, хорошо известны. Повреждающее действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на желудочно-кишечный тракт ежегодно приводит к 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертей в США. Примерно у 2% пациентов, леченных НПВП, развиваются клинически значимые пептические язвы [Максимов М.В. и соавт., 2003].

Все это делает актуальной локальную терапию, которой в практике не уделяется должного внимания. Помимо большей целенаправленности своего действия локальная терапия обладает и другим важным свойством: она способна уменьшить потребность в системно назначаемых лекарственных препаратах.

Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата является весьма эффективным методом лечения, а в ряде случаев имеет отчетливые преимущества перед пероральной формой НПВП.

Одним из широко применяемых методов воздействия на местный воспалительный процесс является внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС), которое позволяет быстро и эффективно подавить воспалительный процесс в синовиальной оболочке, улучшить функциональное состояние больного. Однако, несмотря на достаточно длительный срок применения данного вида лечения ревматоидного артрита (РА) и остеоартроза (ОА), возможные побочные эффекты и осложнения при внутрисуставном введении ГКС ограничивают широкое применение их в практике.

С целью расширения арсенала противовоспалительных препаратов, вводимых внутрисуставно в последнее время появляются препараты, в которых сведены до минимума побочные эффекты, присущие ГКС. К таким препаратам относятся новый нестероидный противовоспалительный препарат - Ксефокам и комбинированный препарат – Амбене (в состав его входит ГКС, НПВП и цианокоболамид), ранее применяемые внутримышечно.

По результатам единичных исследований, внутрисуставное введение ксефокама обеспечивало существенное и довольно продолжительное уменьшение болей в пораженных суставах. Уменьшалась также их окружность и болезненность при пальпации. Отчетливое снижение активности локального воспалительного процесса было зафиксировано при проведении УЗИ коленных суставов. При сравнении с исходными показателями через сутки после последней инъекции ксефокама отмечалось достоверное уменьшение количества воспалительного экссудата в полости суставов [Федина Т. и соавт., 2002; Балабанова Р.М. и соавт., 2003; Митрофанов В.А., 2003].

По литературным данным амбене применяли внутримышечно по 3 инъекции с интервалом в 3 дня, когда отмечено значительное уменьшение болевого синдрома. Наиболее эффективным оказался способ введения амбене непосредственно к межпозвонковому отверстию и нервному корешку при паравертебральных новокаиновых блокадах у больных с обострением болей в нижнем отделе спины при поясничном остеохондрозе. По-видимому, наряду с системным действием положительное влияние амбене происходит в первую очередь и местно [Шостак Н.А., 2003; Сейсенбаев А.Ш. и соавт., 2003; Баймухамедова Р.О. и соавт., 2003].

Однако показания и противопоказания к применению, осложнения комбинированных и нестероидных противовоспалительных препаратов для местного введения еще полностью не раскрыты. Учитывая это, необходимо определить место ксефокама и амбене в локальной терапии РА и ОА.

Принципиально новым препаратом для внутрисуставного введения является Нолтрекс, который рассматривается как “искусственная суставная смазка”. По применению нолтрекса в отечественной литературе пока нет публикаций.

Работа выполнена в рамках региональной программы «Научные основы совершенствования лечебно-диагностической и профилактической помощи больным кардиологического и ревматологического профиля в Восточном регионе Казахстана», № гос. регистрации: 0103 РК 00261.

Цель исследования.

Сравнительная оценка различных противовоспалительных препаратов для внутрисуставного введения при ревматоидном артрите и остеоартрите (остеоартрозе) с целью их дифференцированного применения.

Задачи исследования.

1. Изучить клиническую эффективность внутрисуставного введения препаратов ксефокам и амбене в сравнении с дипроспаном с использованием современных критериев оценки суставного синдрома и УЗИ у больных РА и ОА.
2. Определить соотношения противовоспалительной активности и степени деструктивного эффекта (по уровню гликозаминогликанов в сыворотке крови)

ксефокама и амбене в сравнении с дипроспаном и на основании этого сформулировать показания к внутрисуставному введению данных препаратов.

3. Изучить влияние внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов на показатели иммунограммы (количественные показатели Т- и В-лимфоцитов, цитокины – ФНО, ИЛ-4, ИЛ-10 и СРБ).

4. Определить клиническую эффективность внутрисуставного введения биополимера – «Нолтрекс» у больных остеоартрозом.

Научная новизна.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности различных противовоспалительных препаратов при внутрисуставном введении путем комплексной оценки клинических, иммунологических и биохимических показателей, в том числе синовиальной жидкости.

Получены данные, свидетельствующие о различных механизмах и степени влияния ксефокама и амбене на воспаление и процессы деструкции суставного хряща в сравнении с дипроспаном, при их внутрисуставном введении. Выявлено, что деструктивный эффект в отношении суставного хряща у ксефокама и амбене значительно меньше, чем известное действие (деструктивное) у дипроспана, что определяет их широкую возможность применения у больных с остеоартрозом.

Впервые установлены иммунологические эффекты внутрисуставного введения изученных препаратов при РА и ОА по динамике уровней цитокинов.

Доказана возможность использования искусственной суставной смазки (нолтрекс) для улучшения функции суставов у больных ОА.

Практическая значимость работы.

Разработаны рекомендации по дифференцированному применению внутрисуставного введения различных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите и остеоартрозе.

Рекомендовано применение препарата нолтрекс у больных остеоартрозом, обеспечивающее улучшение функционального состояния суставов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Уровень общей активности РА и ОА не может служить четким критерием выраженности деструктивных процессов в суставах, которые в большей мере зависят от активности местного воспаления, связанного, в частности, с нарушениями цитокинового баланса. Кроме клинических признаков, показанием к внутрисуставному введению противовоспалительных препаратов могут быть выраженные нарушения цитокиновых регуляторных механизмов иммунной системы.

2. Критерием выраженности деструкции хряща может служить динамика уровня гликозаминогликанов в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. Определение уровней цитокинов: ФНО, ИЛ-4, ИЛ-10 и СРБ в динамике лечения можно использовать для контроля эффективности препаратов, вводимых внутрисуставно.

3. Противовоспалительный эффект препаратов ксефокам и амбене в сравнении с дипроспаном при внутрисуставном применении более выражен при использовании ГКС-содержащих препаратов (дипроспан, амбене). Сравнение степени деструкции суставного хряща показало, что в наибольшей степени она выражена при применении дипроспана. При внутрисуставном введении амбене

деструктивные изменения в хряще менее выражены, при использовании ксефокама – отсутствуют.

4. Применение искусственной суставной смазки (Нолтрекс) позволяет безопасно добиться улучшения функции суставов у больных остеоартрозом при отсутствии активного синовита.

Апробация работы. Основные положения и результаты работы доложены на VI съезде терапевтов Республики Казахстан, посвященного 25-летию Алма-Атинской декларации по первичной медико-санитарной помощи (Алматы, 2003); на научных конференциях молодых ученых СГМА (Семипалатинск, 2003, 2004); на Международной конференции «Современные инновационные технологии в области профилактики, лечения заболеваний и медицинской реабилитации» (Астана-Ессентуки, 2004); региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской науки и практики», посвященной 20-летию Павлодарского факультета усовершенствования врачей (Павлодар, 2004); научно-практической конференции «Социальные аспекты ревматических заболеваний», посвященной 60-летию Российской Академии медицинских наук (Москва, 2004); на заседании кафедры госпитальной терапии Семипалатинской государственной медицинской академии (СГМА, 2005).

Внедрение в практику.

Обоснованный локальный метод лечения ревматоидного артрита и остеоартроза путем внутрисуставного введения ксефокама, амбене, дипроспана и нолтрекса применяется в практике работы ревматологического отделения Медицинского центра государственной медицинской академии г.Семей и в поликлинических условиях.

Научные положения, обоснованные в диссертации, используются в преподавании предмета ревматологии на кафедре госпитальной терапии Государственной медицинской академии г.Семей.

Изданы методические рекомендации для врачей общей практики, клинических ординаторов и интернов «Современное лечение остеоартроза (остеоартрита) и вторичных синовитов» (Алматы, 2004).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, получен предварительный патент «Способ лечения больных ревматоидным артритом и остеоартрозом» №2006/0205.1. от 23 апреля 2007 г.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников. Работа изложена на 107 страницах компьютерного набора, содержит 33 таблицы, 35 рисунков. Список использованных источников включает 154 ссылки, из них 63 составляют иностранные.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Повреждающее действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на желудочно-кишечный тракт, действующих системно через общий кровоток и вводимых перорально или парентерально, хорошо известны. Локальная терапия (внутрисуставное применение препаратов) поражений опорно-двигательного аппарата является весьма эффективным методом лече-

ния, а в ряде случаев имеет отчетливые преимущества перед пероральной формой НПВП. Она способна уменьшить потребность в системно назначаемых лекарственных препаратах и обеспечить восстановление нарушенной функции суставов путем применения «искусственной внутрисуставной смазки».

Работа основана на изучении клинических показателей больных РА и ОА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Клинического учебного центра Семипалатинской государственной академии и амбулаторно в условиях поликлиники.

В исследование включены 54 больных РА и 63 больных ОА со стойким артритом коленных суставов. При постановке диагноза основывались на критериях Американской коллегии ревматологов (1987) для РА и критериях института Ревматологии РАМН для ОА (1989).

Среди больных РА были 6 (11%) мужчин и 48 (89%) женщин в возрасте от 21 года до 66 лет (средний возраст – $46,3 \pm 3,6$ года), длительность болезни от 1 года до 35 лет (средняя длительность – $9,1 \pm 3,9$ года). К началу исследования II рентгенологическая стадия РА была диагностирована у 9 (17%) больных, III – у 27 (50%), IV – у 18 (33%). По выраженности активности заболевания первая степень наблюдалась у 1 больного (2%), вторая степень – у 46 (85%), третья – у 7 (13%) больных. Серопозитивных по РФ было 29 (54%) больных, серонегативных – 25 (46%). I степень функциональной недостаточности суставов определена у 4 (7%), II степень – у 44 (82%) и III степень у 6 больных (11%). 22 (41%) больных были с суставной формой РА и 32 (59%) с висцеритами.

Среди больных ОА были 8 (13%) мужчин и 55 (87%) женщин, в возрасте от 38 лет до 67 лет (средний возраст – $55,3 \pm 3,1$ года), длительность болезни от 1 года до 20 лет (средняя длительность – $6,8 \pm 3,2$ года). У больных остеоартрозом I рентгенологическая стадия была у 14 (22%), II – у 36 (57%), III – у 13 (21%) больных. I степень функциональной недостаточности суставов определена у 22 (35%) больных, II степень – у 36 (57%) и III – у 5 (8%).

Больные контрольной группы были сопоставимы с исследуемой группой по полу, возрасту, длительности болезни, рентгенологическим стадиям, активности заболевания и недостаточности функции суставов.

Методы исследования.

Клинические:

1) Болевой индекс определялся в баллах от 0 до 3 путем надавливания пальцами по ходу суставной щели коленного сустава. Ноль соответствовал отсутствию боли; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – сильная боль;

2) окружность сустава определялась мягкой сантиметровой лентой с нанесенными миллиметровыми делениями по середине надколенника и выражалась в мм;

3) подвижность сустава определялась гониометром в градусах угла от максимального разгибания до максимального сгибания;

4) максимальная скорость ходьбы определялась при прохождении больным 30-метровой дистанции и выражалась в м/с;

5) индекс припухлости определялся в баллах: 0-отсутствие припухлости; 1-припухлость сомнительна; 2-припухлость явная; 3-выраженная припухлость;

б) суставной индекс определялся по методу Ричи – это суммарный показатель выраженности болезненности отдельных суставов или суставных областей. Все суставы оцениваются отдельно по 4-х балльной шкале (от 0 до 3 бал-

лов; за исключением проксимальных межфаланговых суставов каждой кисти, пястнофаланговых суставов каждой кисти, плюснефаланговых суставов каждой стопы, ключично-акромиальных и грудиноключичных суставов, которые оцениваются как 1 сустав (по максимально пораженному суставу). 0 - отсутствие болезненности при пальпации; 1 - слабая болезненность; 2 - выраженная болезненность; 3 - сильная боль.

Инструментальные исследования – ультразвуковое исследование суставов (коленных) в динамике лечения и рентгенологическое исследование коленных суставов.

Иммунологическое обследование, включающее выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке по методу Digeon M (1977); выделение Т-, В-лимфоцитов из венозной гепаринизированной крови и определение количества В-лимфоцитов по методу Mendes H.T. (1974). Определение Т-лимфоцитов методом розеткообразования с эритроцитами барана, определение субпопуляций Т-лимфоцитов по аналогичной методике с предварительной инкубацией взвеси лимфоцитов в растворе теофиллина по методу Limatiobul S (1978).

Исследовали уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и в синовиальной жидкости в динамике лечения по методу Каряжиной Е.В. и соавт. (1996).

Определяли содержание в сыворотке крови провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли (ФНО) и противовоспалительных – интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10) количественным иммуноферментным методом (ИФМ) на аппарате «Униплан» (Россия).

В зависимости от проводимого лечения все наблюдаемые были подразделены на четыре группы. Первая группа – пациенты РА (15 больных) и ОА (21), получавшие внутрисуставно ксефокам. Вторая группа – больные РА (16) и ОА (10), получавшие внутрисуставно амбене. Третью группу составили больные РА (23) и ОА (12), получавшие внутрисуставно дипроспан. Четвертая группа, больные ОА, получавшие внутрисуставно нолтрекс (20).

В качестве контроля обследовано 20 больных РА и 13 – ОА, которые получали соответствующее комплексное лечение без внутрисуставного введения лекарств.

Общее количество больных в первой группе (получавших внутрисуставно ксефокам) составило – 36, во второй (получавших внутрисуставно амбене) – 26, в третьей (получавших внутрисуставно дипроспан) – 35, в четвертой (получавших внутрисуставно нолтрекс) – 20 человек.

Таким образом, всего разные виды лечения получили 117 больных, из которых 54 РА и 63 ОА.

Результаты исследования

Проведенные нами исследования суставного индекса в динамике лечения осуществлялись до начала лечения, через 24 часа, 7 суток и 1 месяц после введения ксефокама, дипроспана и амбене, а также в аналогичные сроки на фоне традиционной терапии.

При сравнительной характеристике динамики суставного индекса у больных РА, леченных с применением базисной терапии и внутрисуставного введения ксефокама видно, что уже через 24 часа в основной группе было достигнуто заметное улучшение показателя. Через 7 и 30 суток он был достоверно ниже, чем в группе сравнения (рисунок 1).

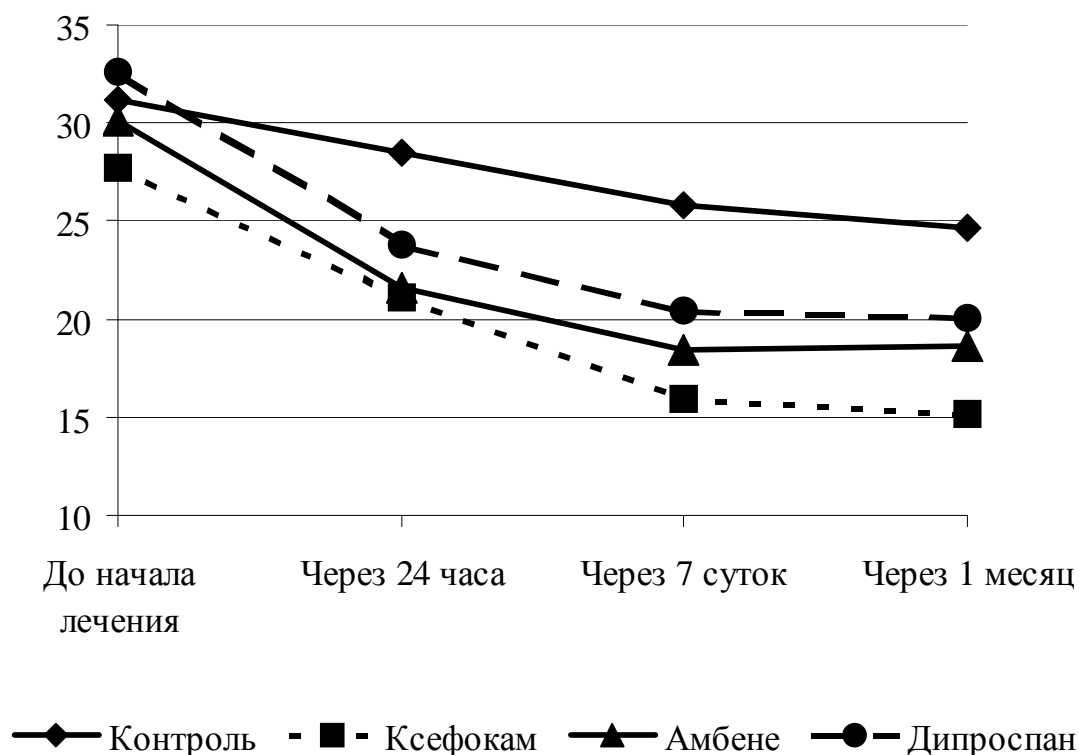


Рисунок 1 - Динамика суставного индекса (баллы) в ходе лечения больных РА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

Результаты, полученные в ходе применения амбене у больных РА, показывают, что в сравнении с базисной терапией отмечалось достоверное снижение суставного индекса, который через 1 месяц составил 61,8% от исходного и был на 24,7% ниже, чем в группе сравнения.

Анализ результатов использования в комплексном лечении больных РА дипроспана показал, что его введение также обеспечивает значительный клинический эффект. Однако снижение СИ оказалась менее выраженным, чем при использовании амбене и ксефокама. Препарат оказывал достаточно быстрый эффект, но в более отдаленные сроки прогрессирования нормализации показателя СИ не отмечалось.

Внутрисуставное введение ксефокама практически не оказывало влияния на уровень СОЭ. Как и при внутрисуставном применении ксефокама, амбене не оказывало существенного влияния на СОЭ (рисунок 2).

На фоне использования дипроспана отмечалось несколько большее, чем в группе сравнения, снижения СОЭ относительно исходного уровня, хотя конечные показатели не имели различий.

Содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови на фоне применения у больных РА ксефокама снижалось в значительно большей степени, чем при базисной терапии, что свидетельствует об уменьшении разрушения суставного хряща в ходе применения препарата (рисунок 3).

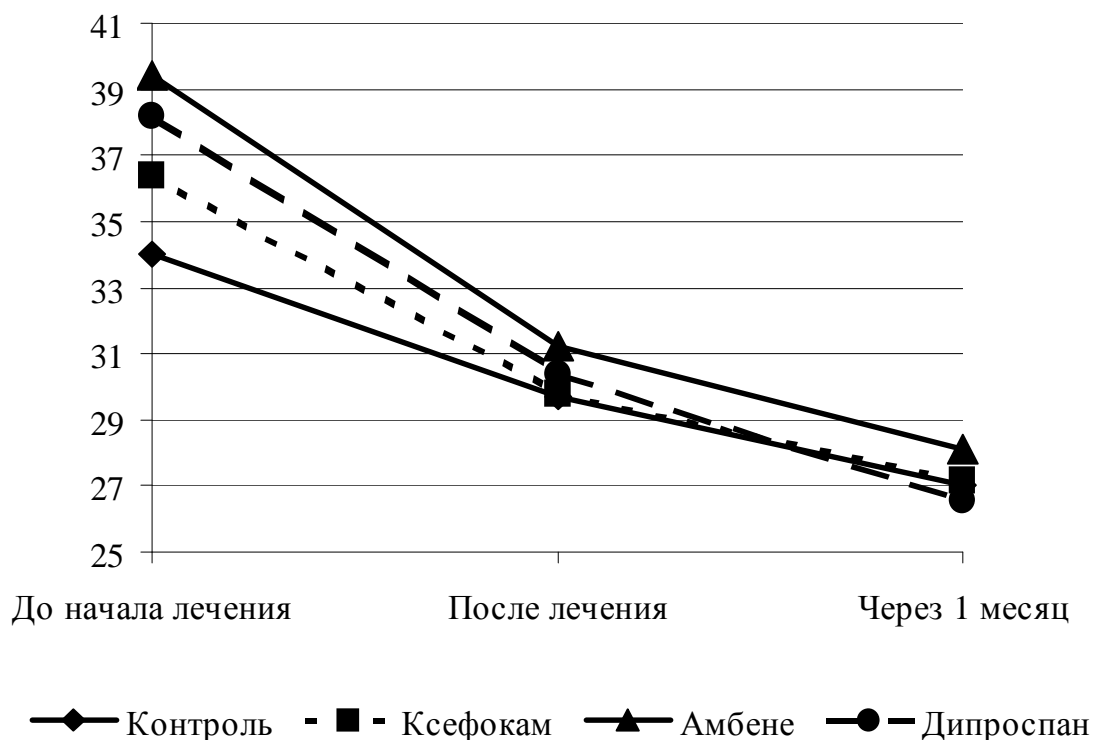


Рисунок 2 - Динамика СОЭ (мм/час) в ходе лечения больных РА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

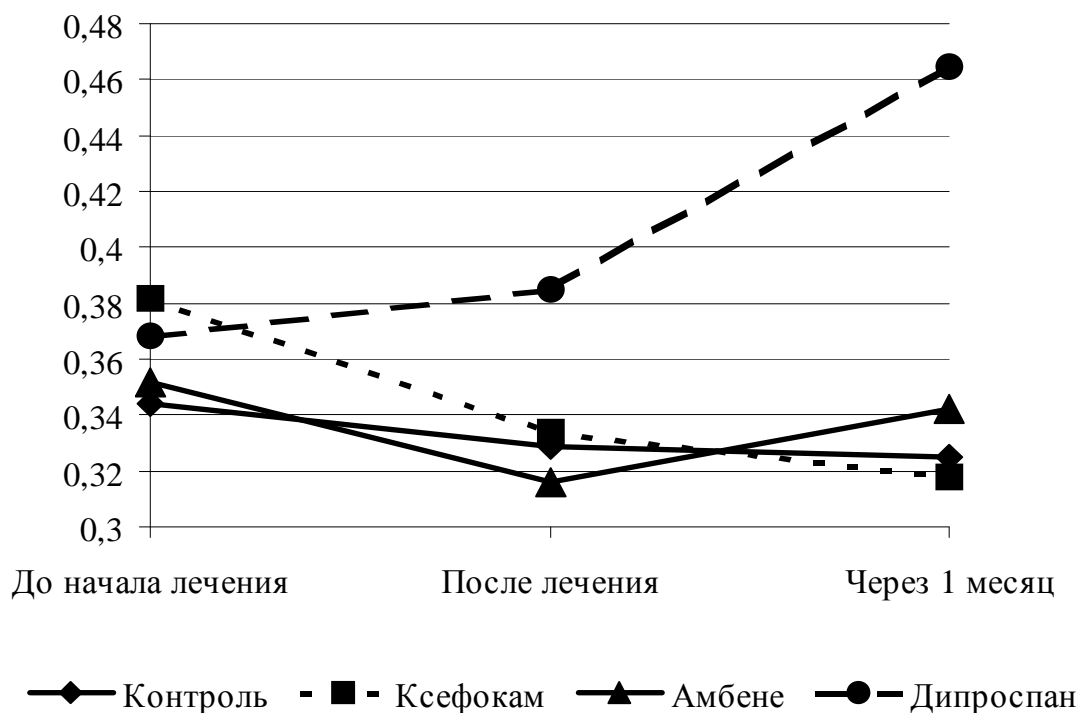


Рисунок 3 - Динамика содержания гликозаминогликанов (опт.ед) в ходе лечения больных РА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

В то же время, на фоне применения амбене не отмечалось значительного, в том числе по отношению к группе сравнения, снижения содержания в крови ГАГ. Динамика данного показателя вначале была направлена на снижение, да-

лее отмечался умеренный рост. Это может быть связано с известным эффектом кортикостероидных препаратов к реструктурированию (соответственно, протекающему через деструкцию) суставного хряща. После применения дипроспана отмечалась постоянная динамика к росту содержания в крови ГАГ, что, вероятно, связано с эффектами деструкции суставного хряща, индуцированной ГКС.

Среди иммунологических показателей особый интерес представлял интерлейкиновый метаболизм в динамике проводимого лечения.

В результате применения ксефокама отмечалось достоверное снижение содержания фактора некроза опухоли, интерлейкина-4, более умеренное уменьшение концентрации интерлейкина-10. Кроме того, было выявлено достоверное снижение уровня СРБ в крови после лечения (рисунок 4).

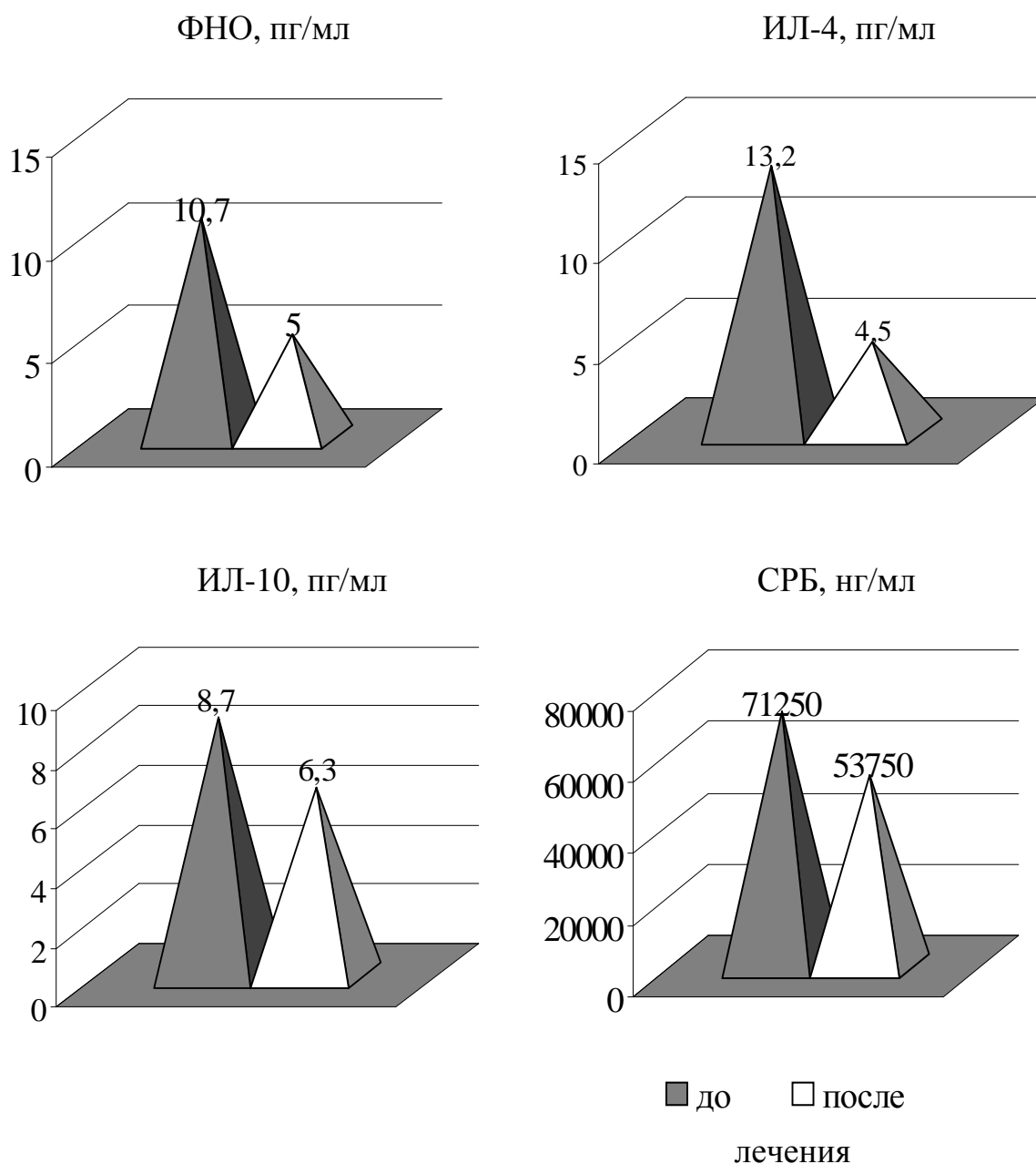


Рисунок 4 - Влияние ксефокама на содержание цитокинов и СРБ у больных РА

На фоне применения амбене, в отличие от ксефокама, отмечалось лишь умеренное и не достоверное снижение содержания фактора некроза опухоли, в то время как уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно повышались. СРБ имел тенденцию к снижению, также недостоверную (рисунок 5).

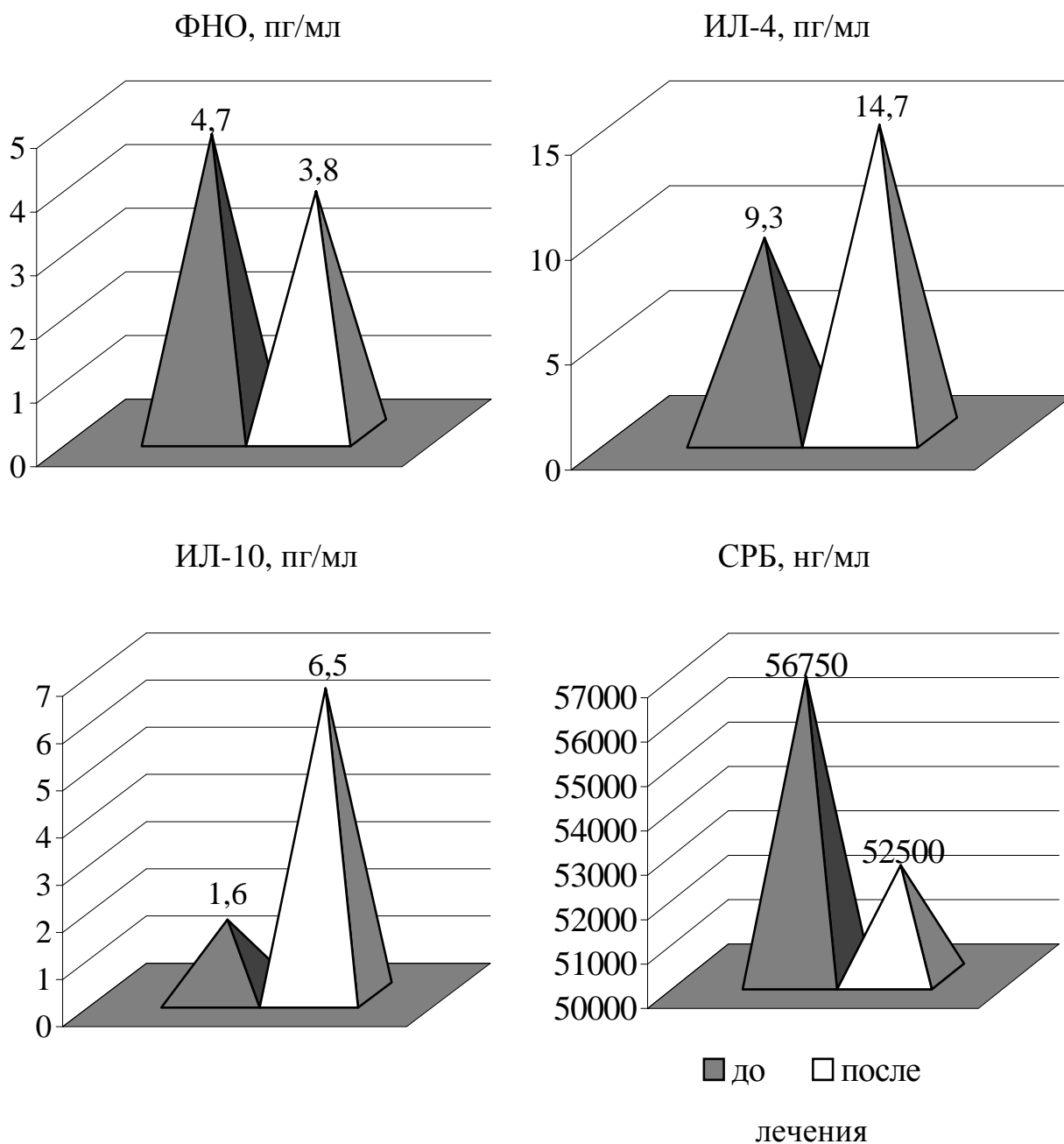


Рисунок 5 - Влияние амбене на содержание цитокинов и СРБ у больных РА

При применении дипроспана было зарегистрировано снижение содержания ФНО в крови на 36,8% от исходного. В то же время, содержание ИЛ-4 имело динамику к росту на 74,6%, а ИЛ-10 – более, чем в 7 раз. Системные противовоспалительные эффекты дипроспана подтверждало также снижение содержания в крови СРБ, составившее 75% от исходного (рисунок 6).

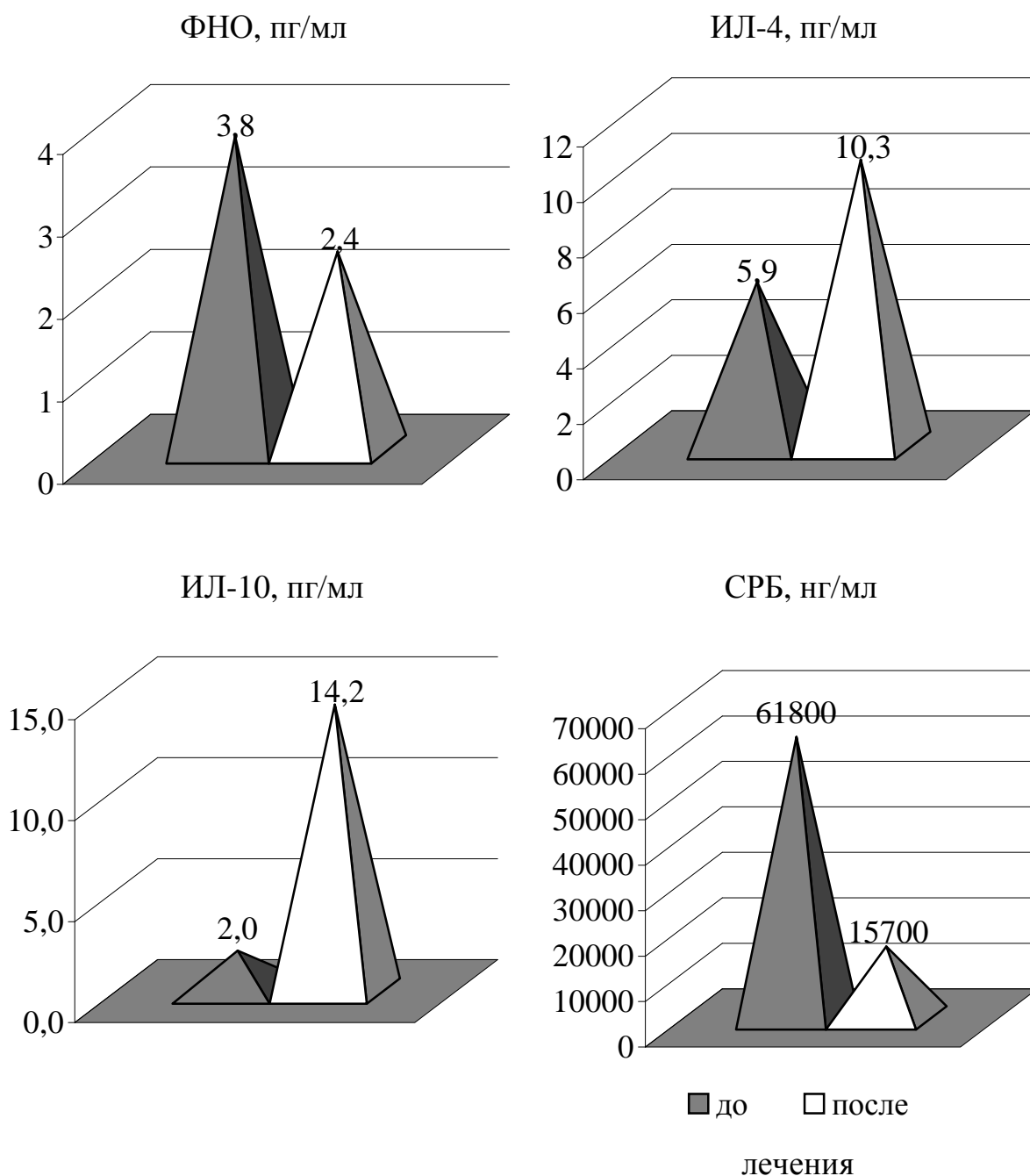


Рисунок 6 - Влияние дипроспана на содержание цитокинов и СРБ у больных РА

Суставной индекс на фоне лечения с применением амбене имел динамику к достоверному снижению на протяжении всего периода исследования, начиная с 24 ч после введения препарата. В оба срока повторного сравнительного обследования отмечалось более низкое значение показателя по отношению к группе базисной терапии (в 3 раза – через 7 суток и в 2 раза – через 30 суток).

При лечении больных ОА уровень СИ в контроле снижался только через 1 месяц, в то время как при назначении ксефокама отмечалось достоверное его уменьшение уже через 24 часа, а через 30 суток степень снижения превысила 80% от исходного (рисунок 7).

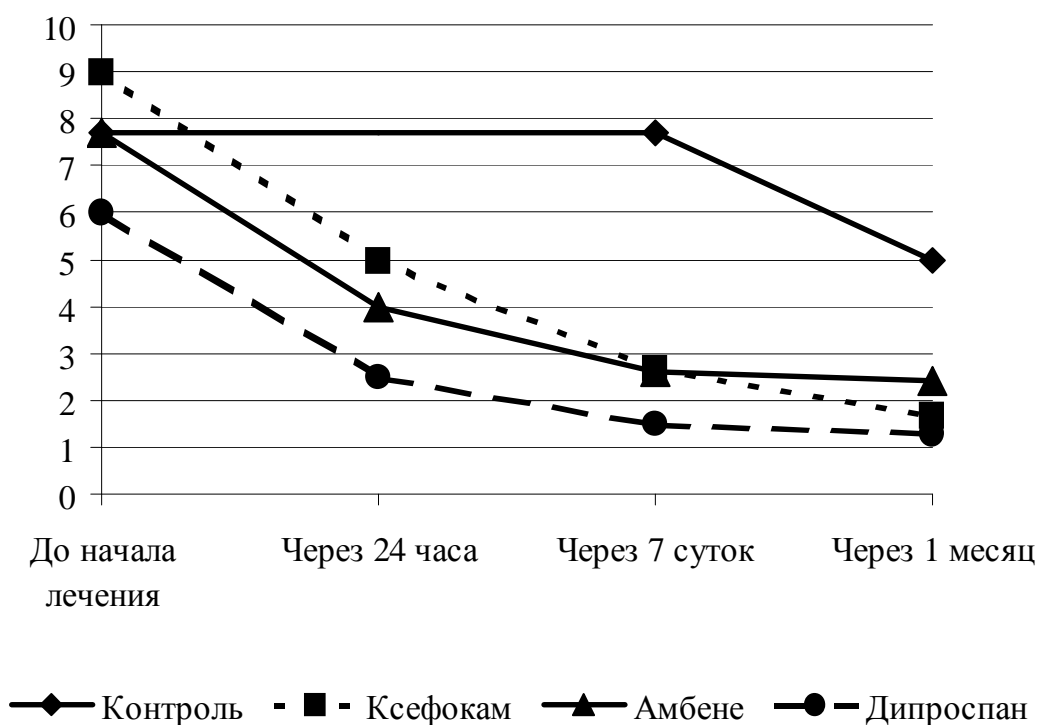


Рисунок 7 - Динамика суставного индекса (баллы) в ходе лечения больных ОА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

В отличие от результатов, полученных при лечении больных РА, при ОА после применения дипроспана отмечалось выраженное и постоянное снижение СИ. Его уровень через 1 месяц был в 5 раз ниже, чем исходный и в 4 раза – чем таковой в группе базисной терапии.

Как и при РА, существенных различий по показателю СОЭ при сравнении с контрольной группой больных ОА при применении ксефокама не отмечалось. Системный эффект амбене, по крайней мере в отношении СОЭ, также не был выраженным, и различия с базисной терапией недостоверны. Использование дипроспана у больных ОА способствовало быстрому и достоверному снижению СОЭ. Если до лечения данный показатель в целом по данной подгруппе больных был значительно выше, чем в подгруппе базисной терапии, то после лечения уменьшился до достоверно более низкого уровня, и через 1 месяц не имел тенденций к повышению (рисунок 8).

В результате применения ксефокама при ОА был достигнут достоверно более низкий относительного контрольной группы уровень ГАГ в крови после лечения и через 30 дней.

Данный показатель в динамике лечения с применением амбене имел те же тенденции, которые были зарегистрированы у больных РА. Если непосредственно после введения препарата было зарегистрировано достоверное снижение их концентрации в крови за счет противовоспалительного эффекта, то через 1 месяц отмечалось повышение с превышением исходного уровня (рисунок 9).

На фоне применения дипроспана у больных ОА отмечалось постоянное повышение содержания ГАГ в крови, к завершению исследования достоверно превысившего уровень группы базисной терапии.

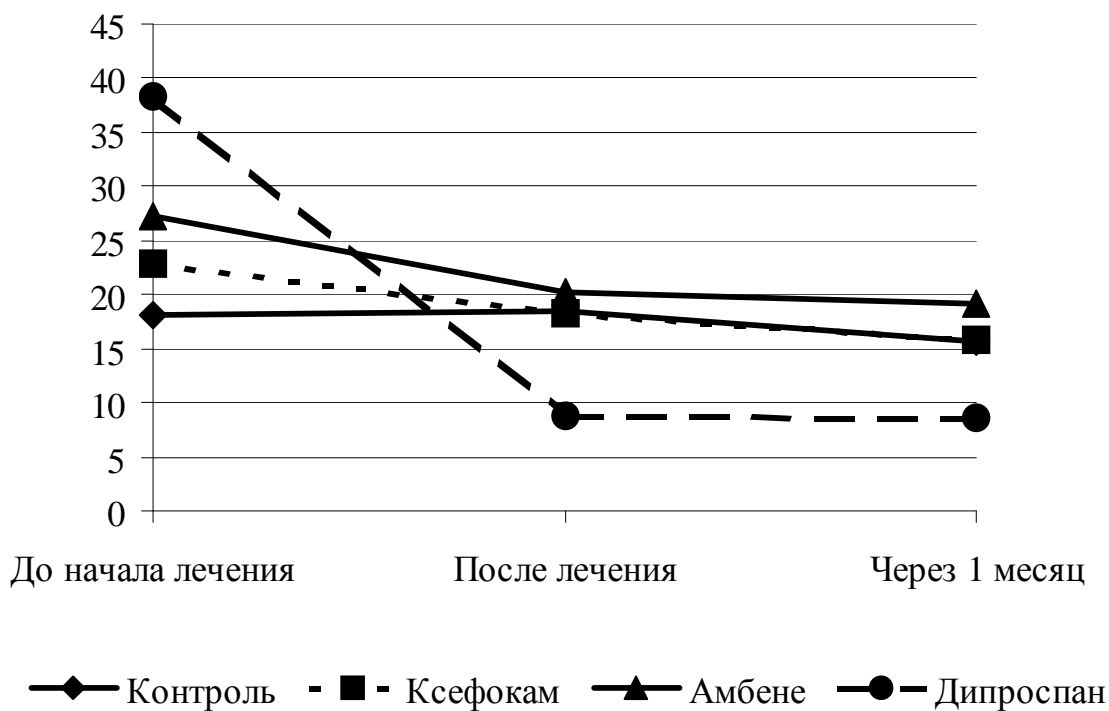


Рисунок 8 - Динамика СОЭ (мм/час) в ходе лечения больных ОА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

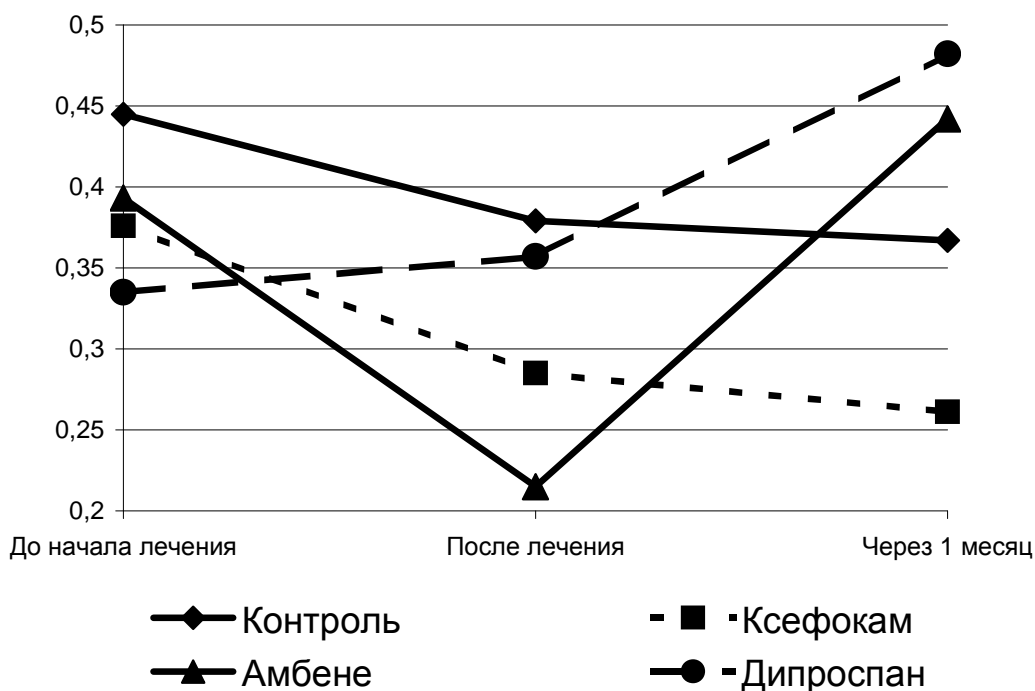


Рисунок 9 - Динамика содержания гликозаминогликанов (опт.ед) в крови в ходе лечения больных ОА с применением внутрисуставного введения противовоспалительных препаратов

Внутрисуставное введение нолтрекса у больных ОА обеспечивало значительное улучшение клинических показателей. Так, суставной индекс снижался уже через 24 часа более чем в 1,5 раза, дальнейшая его динамика обеспечивала наилучший уровень среди всех групп обследованных (рисунок 10).

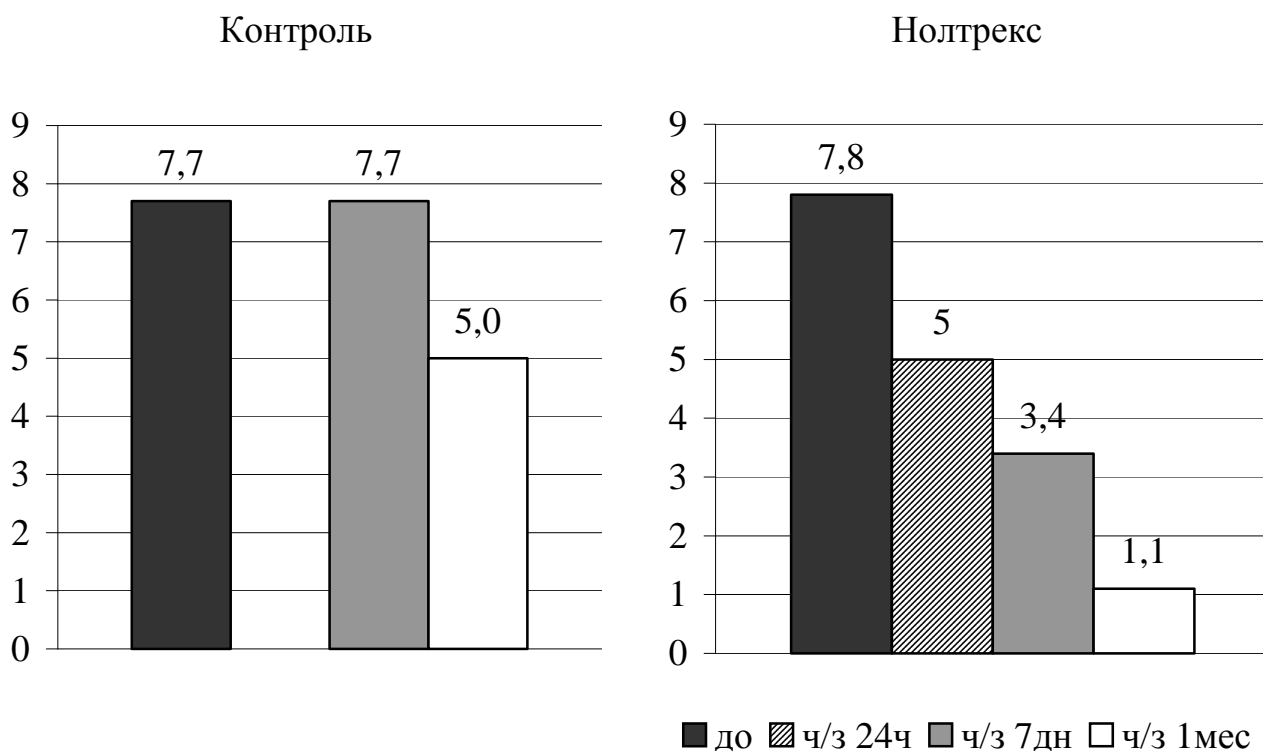


Рисунок 10 - Динамика суставного индекса (баллы) в процессе лечения больных ОА с введением нолтрекса

Подгруппа больных, у которых осуществлялось применение препарата, характеризовалась исходно наиболее высоким содержанием ГАГ в крови. В ходе лечения данный показатель достоверно снизился через 1 месяц, что свидетельствует о снижении деструкции суставного хряща.

В то же время, внутрисуставное применение искусственной «суставной смазки» практически не оказывало влияние на СОЭ. Отмечавшееся в начале исследования снижение сменилось в дальнейшем ростом при отсутствии достоверных различий начального и конечного уровня показателя.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что системный противовоспалительный эффект был более выраженным при применении дипроspана, как у больных РА, так и ОА.

В то же время, внутрисуставное введение ксефокама и амбене оказывает, по крайней мере, не меньший местный эффект. За счет местного противовоспалительного действия препаратов отмечаются значительные изменения со стороны различных показателей иммунной системы, в том числе цитокинового метаболизма. Применение нолтрекса обеспечивало местный клинический эффект практически без наличия системных влияний, кроме тех, которые можно связать со снижением воспаления в суставе.

Заключение

1. При сравнительной оценке клинической эффективности внутрисуставного введения различных противовоспалительных препаратов с использованием современных клинических критериев оценки суставного синдрома и УЗИ у больных РА и ОА, выявлено, что ксефокам, амбене и дипроspан обладают достоверным противовоспалительным эффектом, который более выражен у дипроspана.

2. Соотношение противовоспалительного и деструктивного эффектов препаратов, примененных для внутрисуставного введения, зависело от наличия и количества содержащихся в них глюкокортикостероидов. Глюкокортикостероидсодержащий комбинированный препарат амбене по противовоспалительному эффекту немногим уступал дипроспану, при значительной редукции деструктивного действия, отражавшегося в относительном снижении содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови (при РА – от $0,342 \pm 0,02$ – амбене и $0,465 \pm 0,03$ – дипроспан; при ОА – $0,442 \pm 0,04$ и $0,482 \pm 0,03$ соответственно). Введение ксефокама сопровождалось меньшим противовоспалительным эффектом, однако при отсутствии деструкции суставного хряща (содержание гликозаминогликанов после лечения было наименьшим: $0,318 \pm 0,01$ при РА и $0,261 \pm 0,01$ – при ОА).

3. Локальная внутрисуставная терапия противовоспалительными препаратами сопровождается уменьшением выраженности иммунопатологического процесса у больных РА, что подтверждается положительной динамикой иммунологических показателей на фоне стандартной противоревматической терапии. Противовоспалительный эффект препаратов подтверждался динамикой содержания цитокинов – снижением содержания провоспалительных и повышением – противовоспалительных цитокинов. При использовании ксефокама уровень ФНО по сравнению с исходным уровнем снизился на 53,3%; ИЛ-4 на 65,9% ($p < 0,05$); ИЛ-10 – на 27,6%; СРБ – на 24,6% ($p < 0,05$). При внутрисуставном введении амбене уровень ФНО снизился на 19,1%; ИЛ-4 – повысился на 58,1%, а ИЛ-10 – на 306,3% ($p < 0,01$). При внутрисуставном введении дипроспана уровень ФНО снизился на 36,8%; ИЛ-4 возрос на 74,6% ($p < 0,05$); ИЛ-10 – на 610% ($p < 0,01$); СРБ снизился на 74,6% ($p < 0,05$).

При внутрисуставном введении ксефокама и амбене получена достоверная положительная динамика показателей: Етфр-РОК /Етфч-РОК ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,05$ при применении ксефокама, $p < 0,01$ – амбене), ФЧ ($p < 0,05$).

4. Внутрисуставное введение нолтрекса у больных ОА обладает хорошим эффектом искусственной суставной «смазки», уменьшает боль и «хруст» в суставах и не обладает побочным действием. У больных ОА II рентгенологической стадии при внутрисуставном введении нолтрекса в объеме 2,5 мл достоверный эффект наступает после второй инъекции, при III рентгенологической стадии положительный эффект наблюдается после третьей инъекции. Условием для применения нолтрекса является отсутствие синовита.

Практические рекомендации

1. У всех больных РА и ОА необходимо определять уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и синовиальной жидкости для выявления степени деструктивных изменений в суставе и активности воспалительного процесса.

2. У больных РА для получения быстрого эффекта рекомендуется использовать внутрисуставное введение дипроспана в дозе 40 мг. При вторичных синовитах с умеренными воспалительными изменениями осуществлять внутрисуставное введение ксефокама (8 мг), а при выраженных воспалительных изменениях – амбене (3 мл).

3. При отсутствии признаков вторичного синовита у больных ОА рекомендуется использовать внутрисуставное введение нолтрекса – 3 инъекции по 2,5 мл 1 раз в неделю.

Список опубликованных работ по теме диссертации

- 1 Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б., Селгазина М.Б. Клиническая эффективность внутрисуставного введения ксефокама у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом // Медицина. - 2003. - №6. - С.84-85.
- 2 Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б., Селгазина М.Б. Место локальной терапии в лечении артритов различной этиологии // Сборник материалов VI съезда терапевтов Республики Казахстан, посвященного 24-летию Алма-Атинской декларации по первичной медико-санитарной помощи. - Алматы, 2003. - С.195-196.
- 3 Агибаева Ж.Б. Оценка эффективности внутрисуставного введения различных противовоспалительных препаратов при артритах // Научная конференция молодых ученых Семипалатинской государственной академии. - Семипалатинск, 2003. – С.9-11.
- 4 Агибаева Ж.Б., Иванова Р.Л., Селгазина М.Б. Эффективность ксефокама при вторичных синовитах у больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. - 2004 - №2. - С.95.
- 5 Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б. Фармакологическое лечение хронического болевого синдрома // Материалы региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской науки и практики», посвященной 20-летию Павлодарского факультета усовершенствования врачей. - Павлодар, 2004. - С.169-170.
- 6 Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б., Горемыкина М.М., Габидуллина С.Н., Омарбекова Ж.Е. Содержание цитокинов в периферической крови у больных ревматоидным артритом и остеоартритом // Материалы четвертой научно-практической конференции «Современные инновационные технологии в области профилактики, лечения заболеваний и медицинской реабилитации». - том I. - Астана-Ессентуки, 2004. - С.261-262.
- 7 Агибаева Ж.Б. Клиническая эффективность внутрисуставного применения амбене при различных артритах // Научная конференция молодых ученых Семипалатинской государственной медицинской академии. – Семипалатинск, 2004. - С.9-11
- 8 Иванова Р.Л., Омарбекова Ж.Е., Агибаева Ж.Б. Современное лечение остеоартроза (остеоартрита) и вторичных синовитов / Методические рекомендации для врачей общей практики, клинических ординаторов и интернов. – Семипалатинск, 2004. – 20 с.
- 9 Агибаева Ж.Б., Иванова Р.Л., Селгазина М.Б. Клиническая эффективность различных способов введения препарата амбене при артритах // Наука и здравоохранение. - 2005. - №2. - С.44-46.
- 10 Агибаева Ж.Б. Локальная терапия воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов // Наука и здравоохранение. - 2005. - №2. - С.18-22.
- 11 Агибаева Ж.Б., Иванова Р.Л. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата «Нолтрекс» у больных гонартрозом // Научно-практическая ревматология. - 2005. - №3. - С.5.
- 12 Агибаева Ж.Б., Иванова Р.Л., Селгазина М.Б. Сравнительная характеристика внутрисуставной противовоспалительной терапии больных ревматоидным артритом и алгоритм ее применения // Наука и здравоохранение. - 2007. - №2. - С.90-92.

**Ревматоидты артрит және остеоартриттің
дифференциалды локалды терапиясы**

АВТОРЕФЕРАТ

Медицина ғылымы кандидатының оқу деңгейінің ізденіс диссертациясы
14.00.39 – ревматология мамандығы бойынша

Тұжырым

Зерттеудің мақсаты: Ревматоидты артрит және остеоартрит (остеоартроз) кезіндегі буын ішіне енгізілетін қабынуға қарсы препараттардың клинико-иммунологиясын негіздеу.

Зерттеудің міндеттері:

1. РА және ОА ауыратын науқастардың УДЗ мен буын синдромының қазіргі кездегі клиникалық критерилерінің бағасын қолдана отырып, буынға енгізілетін препараттың ксефокам және амбенені дипроспанмен салыстыру арқылы клиникалық нәтижелігін оқу.
2. Ксефокам және амбенені дипроспанмен салыстыра отырып, қабынуға қарсы белсенділігі мен деструкциялық әсері қатынасын анықтау (қан сары суындағы гликозаминогликан деңгейі бойынша). Осының негізінде аталған препараттарды буын ішіне егу көрсеткіштерін негіздеу.
3. Қабынуға қарсы препараттарды буын ішіне екенде иммунограмма көрсеткіштеріне әсер етуін оқу (Т- және В-лимфоциттердің сандық көрсеткіштері, цитокиндер – ФНО, ИЛ-4, ИЛ-10 және СРБ).
4. Остеоартрозбен ауыратын науқастарда биополимерді – «Нолтрекс» буын ішіне екендегі клиникалық эффектілігін анықтау.

Материалдар мен әдістер:

Тұрақты тізе буынының артриті бар РА-пен ауыратын 54 науқас және ОА-бен ауыратын 63 науқас зерттелінді.

Клиникалық (ауырсыну индексі, аймағын, буынның қозғалыштығын, ісіну индексі, буын индексі анықтау), аспапты (динамикадағы тізе буынының УДЗ мен рентгенологиялық зерттелуі), иммунологиялық зерттеу әдістері (қабыну мен қабынуға қарсы цитокиндерді қан сары суындағы құрамын

анықтау), буын сұйықтығы мен қан сары суындағы гликозаминогликандар деңгейін анықтауларды тексеру.

Ксефокам, амбене, дипроспан және нолтрекс препараттарымен буын ішілік емдеуін жүргіздік.

Зерттеудің негізгі нәтижелері, олардың ғылымдағы жаңалықтары:

Клиникалық, иммунологиялық және биохимиялық көрсеткіштерімен қатар буын ішіндегі сұйықтықтағы көрсеткіштердің бағасын буын ішіне енгізілетін әртүрлі препараттардың нәтижелерімен салыстырмалы бағалануы алғаш рет жүргізілді.

Буын сіңірінің деструкция процесі мен қабыну кезіндегі буын ішіне енгізгенде ксефокамді және амбенені дипроспанмен салыстырғанда әртүрлі механизмдері туралы мәліметтер алынды. Дипроспанды қолданған кездегі белгілі (деструктивті) әсерімен салыстырғанда, ксефокам мен амбенені пайдаланғанда буын сіңіріне деструктивті әсері айқын төмен болғаны анықталып, остеоартрозбен ауыратын науқастарға кең қолдануға мүмкіндік береді.

Цитокиндер деңгейі бойынша РА пен ОА кезіндегі қабынуға қарсы препараттарды буын ішіне енгізудің иммунологиялық нәтижелері алғаш рет анықталды.

ОА-бен ауыратын науқастарға жанама буын майын (нолтрекс) қолданғанда, буын қызметінің біршама жақсарғанын көрсетті.

Жұмыстың тәжірибелік маңызы:

Ревматоидты артрит және остеоартроз кезіндегі буын ішіне енгізетін әртүрлі қабынуға қарсы пайданыланатын дәрілерді дифференциалді қолдану бойынша ұсыныстар тағайындалды.

Буын қызметін жақсартуға байланысты остеоартрозбен ауыратын науқастарға нолтрекс препаратын қолдану ұсынылды.

Тәжірибеге енгізілді.

Семей қаласының мемлекеттік медицина академиясының медициналық орталығы ревматология бөліміндегі тәжірибе жұмыстарында ксефокам, амбене, дипроспан және нолтрексті буын ішіне енгізуді ревматоидты артритты және остеоартрозды жергілікті емдеудегі әдіс ретінде негізделді.

Қолдану аймағы:

Ревматология – тұрақты артриті бар науқастарды емдеу (ревматоидты артрит, остеоартроз).

Differentiated local therapy of rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Auto-summary

Of dissertations on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on the specialty 14.00.39 – rheumatology

Summary

The purpose of research: Clinical-immunological basis of contra-inflammatory medicines for intraarticular injection at rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis.

Research problems:

1. To study clinical efficiency of intraarticular injection xefocam and ambene in comparison with diprospan with use of modern clinical criteria of an estimation of an articular syndrome and ultrasonic at patients rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).
2. To determine correlation contra-inflammatory activity and degree of destructive effect (glycosaminoglycans level in blood serum) xefocam and ambene in comparison with diprospan. To formulate on this base indications for intraarticular injection of these medicines.
3. To study the influence intraarticular injection contra-inflammatory medicines on indicators of immunogramme (quantitative indicators of T- and B-lymphocytes, cytokines – TNF- α , IL-4, IL-10, CRP).
4. To determine clinical effectiveness of intraarticular injection «Noltrex» in patients osteoarthritis.

Materials and methods:

54 patients with RA are included in research and 63 patients with OA and a proof arthritis of knee joints.

Are used clinical (definition of a painful index, a circle, mobility of a joint, an index of a swelling, an articular index), tool (ultrasonic and radiological researches of knee joints in dynamics), immunological methods of research (including definition

the contents in whey of blood proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), definition of a level glycosaminoglycans in whey of blood and in synovial liquids.

Intraarticular treatment by preparations Xefocam, Ambene, Diprosan, Noltrex was carried out.

The basic results of research, their scientific novelty:

For the first time the comparative estimation of efficiency of various anti-inflammatory preparations is carried out at intraarticular injection by a complex estimation of clinical, and biochemical parameters, including synovial liquids. The data testifying to various mechanisms of influence of Xefocam, Ambene, Diprosan on an inflammation and processes of destruction of articular cartilage are received at their intraarticular introduction. It is revealed, that the destructive effect concerning an articular cartilage is more expressed at application of Diprosan, which limits its application for patients with OA. For the first time are revealed immunological effects of intraarticular introduction of anti-inflammatory preparations at RA and OA. The analysis of efficiency of artificial articular greasing (Noltrex) at patients with OA is carried out, significant improvement of function of joints is shown.

The practical importance of work:

The recommendations for differential use of intraarticular injection of different anti-inflammatory medicines in patients with RA and OA were developed.

It was recommended use «Noltrex» in patients with OA guaranteeing improvement of a functional condition of joints.

Introduction in practice.

The proved local method of treatment of RA and OA by intraarticular injection of Xefocam, Ambene, Diprosan, Noltrex is applied in practice of work of the rheumatologic department of the Clinical-learning center of SMA s.Semei (Semei).

Scope:

Rheumatology - treatment of patients with rheumatic arthritides (rheumatoid arthritis, osteoarthritis).

Информационно-вычислительный и редакционно-издательский центр
государственной медицинской академии г. Семей

Подписано в печать 17.09.2007 г.

Формат 1/16. Объем 1,0 п/л. Тираж 100 экз.