

## Литература

1. Зинчук И.Ю., Балунов П.А. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении ревматологических заболеваний. В кн.: Практическая фармакоэкономика (2013). Том III. Ревматология, кардиология, травматология, эндокринология (научный сборник). М.: Форм Медиа, 2013
2. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Николаева М.Н., Розвадовская О.С., Ельяшевич В.Я., Афонина Е.Ю. Эффективность этанерцепта в лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 115–119.
3. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Т.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (1): 111–118.
4. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. Педиатрия. 2014; 93 (3): 67–71.
5. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Калашикова О.В., Часнык В.Г. Применение тоцилизумаба у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом. Фарматека – Педиатрия. 2015; 1: 66–75.
6. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (1): 42–49.

© Каледа М.И., Никишина И.П., 2016

М.И. Каледа, И.П. Никишина

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВНУТРИСУСТАВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, РФ

M.I. Khaleda, I.P. Nikishina

## MODERN VIEW ON INTRAARTICULAR GLUCOCORTICOIDS IN JUVENILE ARTHRITIS TREATMENT

V.A. Nasonova Research Institute of rheumatology, Moscow, Russia

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) более 30 лет используются в педиатрической ревматологии. Несмотря на кардинальные изменения в терапии ювенильных артритов (ЮА) в последнее десятилетие интраартикулярное применение ГК не потеряло свою актуальность. Использование ГК у больных ЮА позволяет быстро подавить воспалительные процессы в суставе и обеспечивает существенное клиническое улучшение задолго до того, как будет получен эффект от назначенных болезнью-модифицирующих препаратов, а в ряде случаев и избежать этих назначений. На основе литературных данных и собственных наблюдений в статье рассматриваются аспекты применения внутрисуставных инъекций ГК на современном этапе развития ревматологии с позиции целесообразности, эффективности и безопасности, анализируются факторы, влияющие на эффективность метода.

**Ключевые слова:** ювенильный артрит, внутрисуставные инъекции, глюкокортикоиды, дети.

Intra-articular injections of glucocorticoids (GC) are used in pediatric rheumatology more than 30 years. Despite fundamental changes in juvenile arthritis (JA) treatment in the last decade, use of intra-articular GC has not lost its relevance. GC in patients with JA allow to suppress the joint inflammation quickly and provide significant clinical improvement long before the effect of disease-modifying drugs, and in some cases they allow to avoid using this drugs. Based on published data and own observations,

### Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна – к.м.н., врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а  
Тел.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Статья поступила 25.02.16, принята к печати 29.04.16.

### Contact Information:

Khaleda Maria Igorevna – MD, rheumatologist of Children Rheumatology Department, V.A. Nasonova Research Institute of rheumatology  
Address: Russia, 115522, Moscow, Kashirskoye sh., 34a  
Tel.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Received on Feb. 25, 2016, submitted for publication on Apr. 29, 2016.

authors discuss aspects of GC intraarticular injections at the present stage of rheumatology development considering expediency, efficiency and safety, analyze method effectiveness factors.

**Keywords:** juvenile arthritis, glucocorticoids intraarticular injections, children.

Ювенильный артрит (ЮА) – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний детского возраста с высокой долей инвалидизации. Заболеваемость ЮА, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 2 до 16 на 100 тыс детского населения в возрасте до 16 лет. В Российской Федерации первичная заболеваемость ЮА составляет 16,2 на 100 тыс детского населения, а распространенность ЮА в возрасте до 18 лет – 62,3 [1]. Это ставит вопросы лечения ЮА в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины. Характерный для группы ЮА хронический воспалительный процесс сопровождается развитием ряда системных и локальных нарушений, обуславливающих высокую резистентность к лечению. Эта устойчивость диктует необходимость проведения комплексной терапии, включающей патогенетические и симптоматические средства, а также немедикаментозные методы коррекции. Безусловным достижением на пути модификации схем лечения ЮА стало смещение акцентов с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Однако для получения результата болезнь-модифицирующей терапии требуется некоторое время, а в реальной клинической практике педиатры-ревматологи сталкиваются с необходимостью быстрого подавления локального воспалительного процесса не только для снятия болевого синдрома, но и с целью предотвращения инвалидизации за счет прогрессирующих функциональных нарушений и стойких анатомических изменений опорно-двигательного аппарата. В этой связи возможность локального воздействия на суставное воспаление с помощью ГК не теряет свою актуальность.

Первое клиническое наблюдение применения внутрисуставной ГК-терапии у взрослых при артрите опубликовано Hollander и соавт. в 1951 г. [2]. В педиатрическую практику применение интраартикулярных ГК у детей вошло в 1979 г. [3]. Первое проспективное клиническое исследование по оценке интраартикулярного введения ГК на течение хронического артрита у детей проведено Allen и его коллегами в 1986 г. [4]. В отличие от исследований внутрисуставного введения ГК у взрослых при ревматоидном артрите, в детской практике не проводилось плацебо-контролируемых исследований, но за более чем 30-летнюю историю этот метод лечения положительно зарекомендовал себя в исследованиях многих авторов (табл. 1) [5].

Имеющиеся сведения из литературных источников демонстрируют, что полное разрешение признаков и симптомов воспаления сохраня-

лось после внутрисуставного введения ГК через 6 мес от инъекции у 67–82% пациентов [6, 7].

Согласно опубликованным в 2008 г. данным опроса [8], проведенного среди 129 педиатров-ревматологов США и Канады, 99% участников высказались в пользу применения внутрисуставных инъекций ГК как составной части терапии ЮА, при этом методикой проведения инъекций владели 90% опрошенных, 22% выполняли более 50 инъекций в год, максимальное количество внутрисуставных у одного пациента составляло 10. Авторы публикации выявили интересную закономерность о более сдержанном отношении к результативности внутрисуставных инъекций у тех врачей, которые имеют меньший опыт их выполнения, начиная с этапа профессиональной подготовки. Конечно, следует иметь в виду, что с момента публикации результатов этого опроса возможности терапии ЮА существенно изменились за счет широкого внедрения ГИБП, что безусловно нашло свое отражение в клинической практике.

В детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где навыками выполнения внутрисуставных манипуляций обладает подавляющее большинство врачей стационара и амбулаторно-поликлинического отделения, накоплен большой опыт применения внутрисуставных инъекций и сформировалось традиционно позитивное отношение к их применению. Изменение терапевтической парадигмы с возможностью назначению ГИБП привело к существенному сокращению частоты назначения внутрисуставных инъекций за период с 2010 по 2015 гг., что наглядно демонстрирует рис. 1.

В проведенный анализ вошли пациенты, абсолютное большинство которых имели давность ЮА более 3 месяцев (96,2%) и госпитализированные по причине неэффективности «стандартной» противоревматической терапии. Среди указанной когорты были пациенты с различными вариантами ЮА: полиартикулярный вариант, олигоартикулярный вариант, системный вариант, псориазический артрит, а также сюда были включены пациенты с ювенильным анкилозирующим спондилитом. Наибольшее число внутрисуставных инъекций выполнено в коленные суставы, далее по частоте следуют голеностопные и лучезапястные суставы (рис. 2). Частота повторных инъекций в один и тот же сустав на протяжении года в среднем не превышала 4%.

В указанной когорте применение интраартикулярных инъекций ГК не использовалось в качестве монотерапии и было обусловлено необходимостью снятия болевого синдрома, развитием напряженного синовита, нарастанием функциональной недостаточности с быстрым

Клинические исследования внутрисуставного применения ГК при ЮА

Автор, год	Число больных	Дизайн исследования	Препарат	Результат
Allen, 1986	40	Открытое	ТГ	63,3% ответ в течение 6 мес
Balogh, 1987	23	Рандомизированное, двойное слепое	ТГ или БМ	Большая эффективность ТГ по сравнению с БМ
Earley, 1988	60	Открытое	ТГ	Хороший или отличный результат у 77% в течение 1 года
Hertzbergerten Cate, 1991	21	Ретроспективное	ТА	70% ответ в течение 6 мес
Honkanen, 1993	79	Ретроспективное	МП или ТГ	75% ответ в течение 6 мес
Padeh, 1998	71	Открытое	ТГ	82% ответ в течение 6 мес
Sherry, 1999	30	Открытое сравнительное при олигоартрите на разницу в длине конечностей	ТГ	Отсутствие разницы в длине конечности в группе, получавшей ТГ
Breit, 2000	194	Ретроспективное	ТГ	Эффект зависит от варианта ЮА
Ravelli, 2001	94	Открытое	ТГ	69% ответ в течение 6 мес
Neidel, 2002	48	Открытое	ТГ	76% ответ в течение 2 лет
Lepore, 2002	37	Открытое	ТГ	68% ответ в течение 6 мес
Zulian, 2003	85	Рандомизированное сравнительное	ТГ или ТА	ТГ – 81,4%, ТА – 53,3% ответ 6 мес
Zulian, 2004	37	Рандомизированное, двойное, слепое	ТГ или ТА	ТГ – 89,7%, ТА – 61,5% ответ 6 мес
Eberhard, 2004	85	Открытое	ТГ или ТА	ТГ – 10,14 мес ТА – 7,75 мес

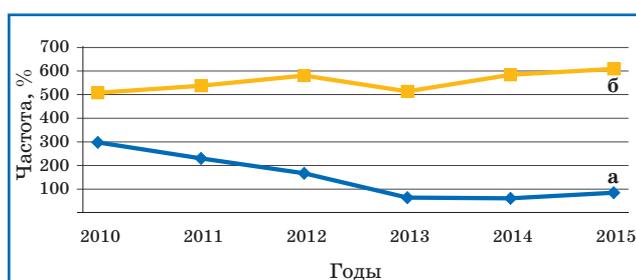


Рис. 1. Динамика количества внутрисуставных инъекций и общего количества пациентов с ЮА в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2010–2015 гг. а – количество внутрисуставных инъекций, б – количество пациентов с ЮА.

формированием контрактур и предполагало обязательную коррекцию комплексной терапии, включая НПВП, БПВП и ГИБП в зависимости от агрессивности и резистентности заболевания. Иная ситуация складывается при впервые установленном диагнозе ЮА. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) 2011 г. [9] внутрисуставные инъекции ГК показаны в качестве 1-й линии терапии в дебюте высокоактивного олигоартикулярного варианта ЮА, кроме того, они рекомендованы в составе комплексной терапии на любых сроках заболевания как при олигоартикулярном, так и при полиартикулярном варианте ЮА. В рекомендации ACR 2013 г. по лечению ЮА с системным дебютом [10] также включены внутрисуставные инъекции ГК при активном артрите.

В 2014 г. группой авторов из Великобритании опубликован анализ частоты применения внутрисуставных инъекций ГК при ЮА на начальных этапах терапии [11], который продемон-

стрировал, что из 759 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 3 лет от дебюта заболевания, 79,5% получали локальные инъекции ГК, причем 24,4% – в качестве монотерапии, 13% из всей когорты – однократно. Медиана сроков выполнения первой инъекции составила 14 дней от момента дебюта заболевания (в интервале от 6 до 36 дней), более половины из этой группы пациентов получали повторные инъекции, однако следует отметить, что интервал до второй инъекции составил 318 (162; 525) дней, что свидетельствует о пролонгированном эффекте метода. 80% пациентов внутрисуставные инъекции выполнялись в коленные суставы. 69,3% из общей когорты получали инъекции в комбинации с БПВП или ГИБП, из них 93 пациента – сочетание БПВП и ГИБП. В исследуемой когор-

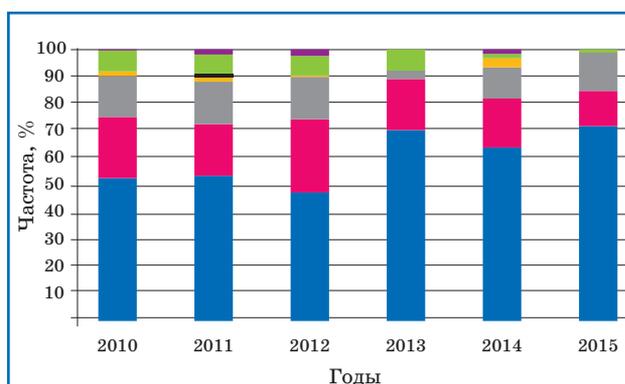


Рис. 2. Структура внутрисуставных инъекций по данным детского отделения в 2010–2015 гг. ■ – коленные суставы, ■ – голеностопные суставы, ■ – лучезапястные суставы, ■ – локтевые суставы, ■ – плечевые суставы, ■ – мелкие суставы, ■ – периартикулярные ткани.

те 51,4% пациентов имели олигоартикулярный вариант ЮА, из них 85% получали ГК, причем 42% – в виде монотерапии. Таким образом, на основании анализа полученных данных, авторы делают вывод о сохранении важной роли интраартикулярного введения ГК в комплексной терапии ЮА. В ретроспективном исследовании Messia и соавт. исследована потребность в ГИБП у пациентов, которым на начальных этапах лечения проводились интраартикулярные инъекции ГК [12]. В анализ были включены 145 пациентов, общее количество инъекций составило 456, повторные внутрисуставные инъекции проводились у 17% больных. В результате проведенного исследования установлено, что через 5 мес 79% больных не имели признаков активности; через 7 мес 50% находились в стойкой ремиссии без усиления терапии за счет ГИБП, у 25% ремиссия достигнута после добавления ГИБП, в 25% случаев сохранялась активность артрита, несмотря на усиление терапии.

#### Показания и противопоказания для проведения внутрисуставных инъекций ГК

С учетом имеющихся литературных данных [7] и на основе опыта, накопленного в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, имеются следующие показания для выполнения внутрисуставных инъекций ГК:

- на начальном этапе терапии могут быть использованы в качестве терапии 1-й линии (ранняя стадия болезни) при выраженных локальных проявлениях воспаления;
- при выраженном болевом синдроме;
- при недостаточной эффективности НПВП на сроках до получения эффекта болезнь-модифицирующего препарата;
- при невозможности применения НПВП из-за сопутствующей патологии на сроках до получения эффекта болезнь-модифицирующего препарата;
- для предотвращения «эффекта отмены» после проведения пульс-терапии без назначения системных ГК;
- при развитии напряженного синовита с угрозой разрыва подколенной кисты или сдавления сосудисто-нервного пучка;
- для предотвращения нарастания контрактуры в воспаленном суставе;
- для уменьшения нарастания разницы в длине конечностей при асимметричном синовите коленных суставов в период активного роста.

Для проведения внутрисуставных инъекций ГК существует ряд противопоказаний, среди которых следует выделять абсолютные и относительные.

##### Абсолютные противопоказания:

- повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГК;
- инфекционный артрит;
- интеркуррентное инфекционное заболевание;



Рис. 3. Образование свищевого хода после внутрисуставного введения ГК при недиагностированном туберкулезном гоните.

- воспаление мягких тканей и кожи в месте предполагаемой инъекции;
  - нарушение свертывающей системы крови;
  - антикоагулянтная терапия;
  - отсутствие признаков воспаления в суставе – «сухой сустав», невоспалительный характер боли;
  - нестабильность сустава как исход артрита;
  - выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз);
  - выраженный окколосуставной остеопороз;
  - внутрисуставной перелом кости.
- Относительные противопоказания:*
- общее тяжелое состояние пациента;
  - наличие эндокринной патологии, в т.ч. сахарного диабета;
  - наличие нервно-психических расстройств;
  - неэффективность (или кратковременность) действия двух предыдущих инъекций (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГК-препаратов).

Особо следует подчеркнуть необходимость исключения инфекционного процесса, в первую очередь туберкулезной этиологии, до выполнения локального введения ГК, что не теряет своей актуальность в настоящее время (рис. 3).

Из многолетнего практического опыта проведения внутрисуставных инъекций в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой следует отметить, что окончательное решение об объеме манипуляций (промывание полости коленного сустава, выполнение анализа синовиальной жидкости, введение ГК) принимается врачом непосредственно во время пункции в зависимости от характера полученного пунктата (рис. 4).

#### Факторы, влияющие на эффективность внутрисуставных инъекций и частоту нежелательных явлений

На основе имеющихся литературных данных [13] можно выделить следующие факторы, влияющие на результат интраартикулярного введения ГК:

- 1) вариант заболевания;
- 2) длительность заболевания;



Рис. 4. Синовиальная жидкость с хлопьями фибрина при высокоактивном олигоартрите (а); синовиальная жидкость с нитями фибрина при полиартрите с максимальной активностью за счет коленных суставов (б); синовиальная жидкость «псевдосептического» характера при системном ЮА (в); синовиальная жидкость при пигментно-ворсинчатом синовите (г).

- 3) активность процесса;
- 4) выбор препарата;
- 5) доза препарата;
- 6) точность введения;
- 7) соблюдение ортопедического режима после инъекции;
- 8) подготовка к процедуре и обезболивание;
- 9) сопутствующая терапия.

Не доказано влияния пола и возраста на эффективность терапии.

В исследовании Breit и соавт. [14] продемонстрировано, что при раннем начале олигоартрикулярного варианта ЮА наблюдалось самое продолжительное улучшение (121 неделя), при серонегативном полиартрикулярном ЮА этот период составил в среднем 105 недель, при серопозитивном – 63 недели, при позднем начале олигоартрикулярного варианта – 47 недель, при системном варианте ЮА – 36 недель. Marti и соавт. [13] выявлена большая продолжительность ответа при энтезит-ассоциированном артрите.

Важным фактором, влияющим на эффективность метода, является продолжительность заболевания. Ряд исследований [15, 16] представляет убедительные доказательства, что у детей, получивших внутрисуставные инъекции ГК в течение первых 6 месяцев с момента начала заболевания, чаще развиваются ГК-индуцированные ремиссии по сравнению с пациентами с большей давностью заболевания.

Ряд авторов указывает на зависимость эффективности метода от активности заболева-

ния. Так, у пациентов с более высокими показателями острофазового ответа отмечена большая эффективность внутрисуставного введения ГК [6]. При значительной нейтрофильной лейкоцитозе синовиальной жидкости длительность эффекта, напротив, меньше [17]. При олигоартрикулярном варианте отсутствие антинуклеарных антител коррелирует с лучшим ответом на инъекции ГК, при этом позитивность по HLA B27 антигену позволяет предполагать меньшую продолжительность ремиссии [14].

Существенное влияние, по данным различных авторов, на уровень терапевтического ответа и его продолжительность оказывает выбор препарата. В настоящее время существует несколько ГК, применяемых для внутрисуставного введения (табл. 2).

На основе имеющихся на сегодняшний день рекомендаций [18] при выраженном локальном воспалении и боли, преимущественно у больных хроническими ревматическими заболеваниями, предпочтительно использовать ГК длительного действия, к которым относятся бетаметазон и триамцинолон. *Бетаметазон* (БМ) выпускается в ампулах по 1 мл суспензии, содержащей 7 мг бетаметазона: 2 мг в виде натрия фосфата и 5 мг в виде дипропионата (Дипроспан®, Флостерон®), включает быстро- и медленно растворимые соли, обладает быстрым (через 1–3 ч после введения) и пролонгированным противовоспалительным и обезболивающим действием (до 4–6 недель), не вызывает местных микрокристаллических реакций и не оказывает местного дистрофического действия на ткани. *Бетаметазон* широко рекомендуется как для внутрисуставного, так и периартикулярного введения при различных артритах, вторичных синовитах, бурситах, периартритах и т.п., назначается как однократно (при локализованном воспалении), так и повторно (при наличии соответствующих показаний).

*Триамцинолон* выпускается в виде триамцинолона ацетонида (ТА), суспензии в ампулах по 40 мг/мл (Кеналог®, Трикорт®) и триамцинолона гексацетонида (ТГ), суспензия в ампулах по 20 мг/мл (Ледерспан®, Ледерлон®). Длительность противовоспалительного и анальгезирующего эффекта триамцинолона составляет до 3–4 недель, однако эти препараты могут вызывать

Таблица 2

Сравнительная характеристика ГК для внутрисуставного введения

Препараты	ЭД*, мг	ГК** активность	МК*** активность	Период полужизни	
				в плазме, мин	в тканях, сут
<b>Короткого действия:</b>					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
<b>Средней продолжительности действия:</b>					
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5–1,5
<b>Длительного действия:</b>					
Триамцинолон	4	5	–	>200	1–2
Бетаметазон	0,75	30	–	>300	1,5–3

\*ЭД – эквивалентная доза; \*\*ГК – глюкокортикоидная активность; \*\*\*МК – минералокортикоидная активность.

через 6–12 ч после инъекции кратковременное микрокристаллическое воспаление сустава, обладают выраженным местнодистрофическим действием вплоть до развития локализованной атрофии кожи, сухожилий, нервных стволов при повторных введениях, поэтому используются только для введения в полость сустава или бурсы (артриты, синовиты, бурситы) и не показаны для периартикулярного применения в мягкие околосуставные ткани (при периартритах, энтезитах, тендовагинитах и др.), кроме того, не рекомендуются для повторного введения в суставы кистей (во избежание нежелательного косметического эффекта – кожной атрофии), особенно у детей и женщин.

При умеренно выраженном местном воспалительном процессе может использоваться препарат средней длительности действия – *метилпреднизолон ацетат*, суспензия во флаконах по 40 мг (Депомедрол®, Метипред®), который обладает умеренным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, длительность действия до 1,5–2 недель, также может вызвать через 1–3 ч после введения кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление сустава, однако не вызывает местнодистрофического действия, поэтому рекомендуется как для внутрисуставного, так и для околосуставного введения, в т.ч. повторного, при умеренно выраженных локальных воспалительных и болевых синдромах, связанных с ревматическими заболеваниями, посттравматическими реакциями и др.

При умеренно и слабо выраженных артритах, вторичных синовитах, бурситах и околосуставных процессах возможно применение короткодействующего препарата – *гидрокортизона ацетата*, суспензии в ампулах и флаконах по 25 мг/мл, обладающего более слабым по сравнению с другими действием, длительностью эффекта – до 1–1,5 недель. Гидрокортизон также нередко вызывает кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление, но не обладает местнодистрофическим эффектом, может назначаться как однократно, так и повторно, однако в настоящее время практически не используется в детской ревматологической практике с учетом необходимости обеспечения пролонгированного локального противовоспалительного ответа.

Опубликованные в 2014 г. данные опроса членов Американской коллегии ревматологов свидетельствуют, что при проведении внутрисуставных инъекций у взрослых больных ревматоидным артритом 45% врачей использовали метилпреднизолон, 26% – ТА, 22% – ТГ, другие препараты применялись довольно редко [19]. Использование ТГ демонстрировало лучший результат по сравнению с бетаметазоном [20]. В первом двойном слепом исследовании различных ГК для локального применения у детей с артритом ТГ превосходил бетаметазон по эффективности (оценивались следующие параметры: отек коленных суставов, объем движе-

ний) у детей с олигоартикулярным вариантом ЮА [21]. Nonkanen и соавт. сравнили результаты терапии у 45 детей с различными вариантами ЮА, получивших внутрисуставно в коленные суставы 1,5 мг/кг метилпреднизолона, и у 34 детей, которым вводили 0,7 мг/кг ТГ, и выявили большую вероятность достижения и продолжительности ремиссии в группе, получившей ТГ [17]. В более поздней работе Zulian и соавт. сообщается о лучших результатах терапии ТГ, чем ТА. В исследование были включены 85 детей с олигоартикулярным вариантом ЮА, улучшение при использовании ТГ на сроках 6, 12 и 24 месяцев составило 81,4, 67,1 и 60% соответственно по сравнению с 53,3, 43,3 и 33,3% с ТА [22]. Большая эффективность ТГ при интраартикулярном введении вероятнее всего может быть объяснена его низкой растворимостью и замедлением поглощения по сравнению с ТА, тем самым сохраняется высокая концентрация препарата в синовиальной жидкости более длительное время [23]. Следует отметить, что ТГ не зарегистрирован к применению в Российской Федерации, основными препаратами, используемыми в российской практике в настоящее время, являются бетаметазон и ТА. Однако ввиду возможности развития местных атрофических процессов при использовании ТА предпочтение отдается бетаметазону. Общепринятая доза, используемая для ТГ и ТА, составляет 1 мг/кг для крупных суставов (коленные, тазобедренные, плечевые); 0,5 мг/кг для небольших суставов (лучезапястные, локтевые, голеностопные); 1–2 мг для плюснефаланговых и пястнофаланговых суставов; 0,6–1 мг для проксимальных межфаланговых суставов. Максимальная доза для крупного сустава не превышает 40 мг. Суммарная доза при инъекциях в несколько суставов не превышает, как правило, 80 мг. Промежуток между повторными инъекциями ГК в один и тот же сустав должен быть не менее 1–2 месяцев.

Достаточно интересными являются данные, полученные в исследовании Breit и соавт. [14], о зависимости эффекта от локализации процесса: медиана продолжительности ремиссии после инъекций ГК в коленные суставы составила 120 недель, суставы кисти – 77 недель, голеностопные суставы – 72 недели, суставы стопы – 68 недель, локтевые суставы – 67 недель, лучезапястные – 55 недель, плечевые – 52 недели и тазобедренные – 48 недель.

Важным залогом успешного выполнения внутрисуставной инъекции является точность топической диагностики воспалительного процесса, что подчеркивается во многих публикациях (табл. 3).

При ревматоидном артрите у взрослых проводились исследования по изучению влияния ортопедического режима после внутрисуставных инъекций ГК на эффективность лечения. Рандомизированное контролируемое исследование постельного режима по сравнению с

## Дифференциальная топическая диагностика

Признаки	Артрит	Поражение периартикулярных тканей
Характер боли	Постоянная как в покое, так и при движении	При определенных движениях
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Локальная, больной указывает точку максимальной боли
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема как активных, так и пассивных движений	Уменьшение объема активных движений при сохранении пассивных
Характер отечности	Определяется выпот в суставе, утолщение синовиальной оболочки	Асимметрия, связь отечности с конкретной сумкой, сухожильным влагалищем

Таблица 4

## Рекомендации по ортопедическому режиму после проведения внутрисуставной инъекции ГК

Авторы	Рекомендации
Breit W., Frosch M., Meyer U., et al. [14]	Холод локально 3–4 раза в день после инъекции в 1-е сутки, постельный режим 24 ч, шинирование
Sparling M., Malleson P., Wood B., et al. [26]	Иммобилизация конечности при наличии сгибательной контрактуры
Job-Deslandre C., Menkes C.J. [27]	Иммобилизация с помощью бандажа 48 ч, применение ночных ортезов при контрактурах 1–2 мес после инъекции
Padeh S., Passwell J.H. [7]	Щадящий ортопедический режим 24 ч
Allen R.C., Gross K.R., Laxer R.M., Malleson P.N., Beauchamp R.D., Petty R.E. [4]	Шинирование при наличии контрактуры
Honkanen V.E.A., Rautonen J.K., Pelkonen P.M. [17]	Щадящий ортопедический режим 24 ч

отсутствием постельного режима после внутрисуставной инъекции ГК в коленный сустав у 91 взрослого пациента выявило значительно лучший ответ в группе, соблюдавшей постельный режим [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании отдыха по сравнению с отсутствием отдыха у 117 взрослых с РА после инъекции ГК в лучезапястный сустав показано, что частота рецидивов была выше в отдохнувшей группе [25]. В педиатрической ревматологии нет единого подхода к рекомендациям по соблюдению ортопедического режима после внутрисуставной инъекции (табл. 4), однако большинство специалистов рекомендуют строгий постельный режим 24 ч после процедуры при инъекциях в суставы нижних конечностей.

Большинство исследователей придерживается точки зрения о необходимости соблюдения ортопедического режима и проведения индивидуальной лечебной гимнастики после внутрисуставных инъекций, однако специальных исследований для разработки единых рекомендаций по этому вопросу не проводилось. По мнению Cleary и соавт. [28], существенный отпечаток на решение вопроса об ортопедическом режиме после инъекции накладывают возраст ребенка, выполнение процедуры в стационаре или в амбулаторных условиях, степень функциональной недостаточности, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту.

Важным залогом успешного выполнения внутрисуставной инъекции, особенно в педиатрической практике, является подготовка к процедуре, включающая индивидуальную психологическую работу с ребенком и применение при необходимости препаратов для седации и анестезии [28]. В настоящее время этим вопросам посвящено большое число исследований различных авторов [13, 28–30]. При выполнении внутрисуставных инъекций используются как препараты местной, так и общей анестезии (табл. 5).

Согласно литературным данным, использование общей анестезии было связано с большей продолжительностью ремиссии после внутрисуставной инъекции ГК, чем другие виды анестезии или отсутствие анестезии в анализе результатов инъекций в коленные суставы при ЮА [13, 30]. Ряд авторов отмечает важность психологической подготовки пациентов младшего возраста при участии «медицинских» клоунов, способствующих уменьшению стресса [29, 30].

## Неблагоприятные реакции при проведении внутрисуставных инъекций

Обобщая данные литературных источников и собственный опыт, накопленный в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в целом можно отметить хорошую переносимость внутрисуставных инъекций ГК. Среди локальных неблагоприятных реакций можно выделить микрокристаллические артриты (5–15%) [28,

## Препараты для анестезии

Вид анестезии	Препараты
Местная трансдермальная анестезия	Трансдермальные системы: ВЕРСАТИС, ЭМЛА, аэрозоли на основе лидокаина
Местная проводниковая анестезия	Новокаин, лидокаин
Общая анестезия	Закись азота, мидазолам, кетамин

31]; подкожную атрофию, истончение и депигментацию кожи в области инъекции (рис. 5); кальцинаты мягких тканей в области инъекции (рис. 6); экхимозы; внутрисуставные кровотечения; нейропатии [28]. Развитие подкожной атрофии – наиболее частая неблагоприятная реакция, по данным ряда авторов [4, 7, 14, 21, 27], согласно результатам, полученным Job-Deslandre и соавт., может составлять до 8,3% от всех инъекций при применении ТГ [27]. Разрешение местноатрофического процесса происходит в сроки от 2 [7] до 4 [27] лет после вмешательства. Важно отметить, что риск подкожной атрофии минимизируется скрупулезной техникой введения, обеспечением точной топической диагностики, в т.ч. посредством визуализирующих методов исследования, а также правильным выбором препарата (исключением применения препаратов с местноатрофическим действием для мелких суставов и периартикулярных тканей, о чем говорилось выше). Риск кровоизлияния в полость сустава, по данным литературы, выше при инъекциях в мелкие суставы [28], хотя, основываясь на собственном опыте, следует отметить, что при выраженной пролиферации синовиальной оболочки с разрастанием ворсин в коленных суставах также следует учитывать большую вероятность внутрисуставного кровотечения.

Серьезные неблагоприятные реакции, такие как септический артрит [32], разрывы сухожилий, анафилактические реакции, ангионевротический отек [33], крайне редко отмечаются после внутрисуставного введения. Системные реакции при проведении внутрисуставных инъекций ГК, такие как колебания артериального давления, мышечная слабость, головокружение, головная боль, изменения настроения, нарушение менструального цикла, гиперемия лица, чаще отмечаются у девочек подросткового возраста. При многократных инъекциях (10 и более суставов, по данным литературы) возможно развитие медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга [34]. Однако следует отметить, что, согласно данным, полученным в исследовании Huppertz и Pfüller [35], пиковое утреннее значение кортизола нормализуется в среднем через 16 дней (в интервале от 10-го до 31-го дня) после инъекции, что свидетельствует о кратковременности экзогенного гиперкортицизма. В этом же исследовании авторы опровергают возможность повреждения хряща при технически грамотном



Рис. 5. Подкожная атрофия после многократных инъекций.



Рис. 6. Кальцинаты мягких тканей на рентгенограмме голеностопных суставов после внутрисуставных инъекций.



Рис. 7. Пациентка К., 25 лет, ЮРА, полиарткулярный вариант, дебют в 1,5 года, на протяжении заболевания выполнено около 100 инъекций в коленные суставы (а); пациентка М., 21 год, ЮА системный вариант, полиартрит, дебют в 1,5 года, на протяжении заболевания выполнено более 80 инъекций в коленные суставы (б).

проведении процедуры за счет локального воздействия ГК посредством данных МРТ сустава в динамике. В этом исследовании через 13 месяцев наблюдения структура хряща хорошо сохранилась во всех суставах, куда вводились ГК. Более того, до внутрисуставного введения ГК паннус был выявлен в 7 суставах из 22, тогда как на 13-м месяце наблюдения паннус присутствовал только в двух из этих суставов. По нашему мнению, доминирующим фактором в прогрессировании деструктивных изменений сустава является длительная персистенция активности, в т.ч. локальной, что подтверждается многолетними

наблюдениями курации пациентов с тяжелыми резистентными формами ЮА в «добиологическую эру». У ряда пациентов в тот период времени существовала вынужденная практика выполнения значительного количества внутрисуставных инъекций в момент возникновения обострения, при этом отсроченно ГК, выполненное рентгенологическое исследование не выявляет в настоящее время признаков разрушения хряща (рис. 7).

Как уже отмечалось выше, существенную помощь в обеспечении эффективности и безопасности внутрисуставного введения ГК оказывает предварительное использование визуализирующих методов диагностики, в первую очередь ультразвукового исследования суставов. Кроме того, на основании результатов 12-летнего исследования Young и соавт. [37], проанализировавших 1444 пункции суставов и сухожильных влагалищ с введением ГК под контролем ультразвукового аппарата, получены данные о важной роли этого визуализирующего исследования для повышения эффективности и снижения частоты локальных неблагоприятных реакций. Это и ряд других исследований позволили включить применение УЗ при локальном введении ГК в основные принципы использования визуализирующих методов в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита, разработанные Европейской антиревматической лигой (EULAR) совместно с Европейским обществом детских ревматологов (PreS) [38], модернизировав подход к этому проверенному временем и не потерявшему своей актуальности компоненту терапии ЮА.

## Заключение

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что с учетом имеющихся на сегодня данных литературы и собственного практического опыта, накопленного в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, необходимость применения внутрисуставных инъекций ГК представляется обоснованной при неукоснительном соблюдении правил использования этого метода терапии и грамотном выстраивании стратегии лечения в целом. Рассматривая терапию ЮА в исторической перспективе, следует подчеркнуть, что появление возможности назначения практикующими педиатрами-ревматологами новых препаратов не должно приводить к безосновательному отказу от ранее используемых и это требует взвешенного и индивидуального подхода к назначению терапии каждому пациенту в зависимости от спектра клинических проявлений заболевания на текущий момент, не забывая в т.ч. и про такие проверенные временем методы лечения, как внутрисуставное введение ГК. Безусловным требованием его эффективного использования является овладение методикой внутрисуставных пункций в рамках обязательного перечня требований к подготовке молодых специалистов в области педиатрической ревматологии.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

## Литература

1. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, ред. М.: Союз педиатров России, 2011.
2. Hollander JL, Brown EM Jr, Jessar RA, et al. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritis joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. JAMA. 1951; 147 (17): 1629–1635.
3. Bernstein BH, Thompson DM, Singsen BH. Medical therapy of juvenile rheumatoid arthritis. In: Miller III, JJ, editor. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Littleton, MA, PSG Publishing Co, 1979: 197.
4. Allen RC, Gross, KR, Laxer RM, Malleson PN, Beauchamp RD, Petty RE. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. Arthritis Rheum. 1986 (8); 29: 997–1001.
5. Gotte AC. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Safety, efficacy, and features affecting outcome. A comprehensive review of the literature. Dovepress: Open Access Rheumatology Research and Reviews. 2009; 1: 37–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/OARRR.5103>
6. Ravelli A, Manzoni SM, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injections of knees in juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. 2001; 28 (9): 2100–2102.
7. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. Arthritis Rheum. 1998; 41 (7): 1210–1214.
8. Beukelman T, Guevara JP, Albert DA, Sherry DD, Burnham JM. Usage of intra-articular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada. Clin. Exp. Rheumatol. 2008; 26 (4): 700–703.
9. Beukelman T, Patkar N, Saag K, et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. Arthritis Care & Research. 2011; 63 (4): 465–482.
10. Ringold S, Weiss P, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Arthritis & Rheumatism. 2013; 65 (10): 2499–2512.
11. Carrasco R, Holt S, Foster H, Wedderburn L, Cheing A, Davidson J, Ioannou Y, Hyrich K, Thomson W, Baildam E and Childhood Arthritis Prospective Study CAPS. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology 2014; 12 (Suppl. 1): 12. doi:10.1186/1546-0096-12-S1-P12.
12. Messia V, Marafon DP, De Benedetti F, Magni-Manzoni S. The role of steroid injection in joints and tendon sheaths in JIA in the biologic era. Pediatric Rheumatology. 2014; 12 (Suppl. 1): 185.
13. Marti P, Molinari L, Bolt IB, et al. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. Eur. J. Pediatr. 2008; 167 (4): 425–430.
14. Breit W, Frosch M, Meyer U, et al. A subgroup-specific

evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone in juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol.* 2000; 27 (11): 2696–2702.

15. *Lepore L, Del Santo M, Malorgio C, et al.* Treatment of juvenile idiopathic arthritis with intra-articular triamcinolone hexacetone: Evaluation of clinical effectiveness correlated with circulating ANA and T  $\gamma/\delta$ + and B CD5+ lymphocyte populations of synovial fluid. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (5): 719–722.

16. *Hertzberger-ten Cate R, de Vries-van der Vlugt BCM, van Suijlekom-Smit LWA, Cats A.* Intra-articular steroids in pauciarticular juvenile chronic arthritis, type 1. *Eur. J. Pediatr.* 1991; 150 (3): 170–172.

17. *Honkanen VEA, Rautonen JK, Pelkonen PM.* Intra-articular glucocorticoids in early juvenile chronic arthritis. *Acta Pediatr.* 1993; 82 (12): 1072–1074.

18. *Habib GS, Saliba W, Nashashibi M.* Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29 (4): 347–356. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y.

19. *Lazaro D, Alon L, Ramessar N, et al.* Intra-articular, bursa, and tendon sheath injections: a survey of practice patterns among members of the American College of Rheumatology. *J. Clin. Rheumatol.* 2014; 20 (2): 91–93. doi:10.1097/RHU.0000000000000080.

20. *Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al.* OPERA Study-Group. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 654–661. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202735. Epub 2013 Feb 23.

21. *Balogh Z, Ruzsonyi E.* Triamcinolone hexacetone 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.* 1987; 67 (Suppl.): 80–82.

22. *Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zachello F.* Comparison of intra-articular triamcinolone acetone in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 (10): 1254–1259.

23. *Derendorf H, Mollman H, Gruner A, et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 39 (3): 313–317.

24. *Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG.* A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33 (5): 464–468.

25. *Weitoft T, Ronnblom L.* Randomised controlled study of postinjection immobilization after intra-articular glucocorticoid treatment for wrist synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (10): 1013–1015.

26. *Sparling M, Malleson P, Wood B, et al.* Radiographic follow up of joints injected with triamcinolone hexacetone for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 821–826.

27. *Job-Deslandre C, Menkes CJ.* Complications of intra-articular injections of triamcinolone hexacetone in chronic arthritis in children. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1990; 8: 413–416.

28. *Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE.* Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 192–196. doi:10.1136/adc.88.3.192.

29. *Uziel Y, Weintraub Y, Rabinowicz N, Hanuka P, Rothschild M, Kotzki S.* Dream doctors – medical clowns increase the effect of nitrous oxide sedation in intra-articular corticosteroid injection for juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology.* 2013; 11 (Suppl. 2): P129.

30. *Weintraub Y, Rabinowicz N, Hanuka P, Rothschild M, Kotzki S, Uziel Y.* Medical clowns facilitate nitrous oxide sedation during intra-articular corticosteroid injection for juvenile idiopathic arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16 (12): 771–773. PubMed PMID: 25630207.

31. *Berger RG, Yount WJ.* Immediate «steroid flare» from intraarticular triamcinolone hexacetone injection: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1284–1286.

32. *Shore A, Rush PJ.* Possible danger of intra-articular steroid in children with respiratory tract infections. *Br. J. Rheumatol.* 1987; 26 (1): 73.

33. *Karsh J, Yang WH.* An anaphylactic reaction to intra-articular triamcinolone: a case report and review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (2): 254–258.

34. *Gondwe JS, Davidson JE, Deeley S, Sills J, Cleary AG.* Secondary Cushing's syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis following intra-articular triamcinolone acetone administration. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44 (11): 1457–1458.

35. *Huppertz H-I, Tschammler A, Horwitz AE, et al.* Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J. Pediatr.* 1995; 127: 317–321.

36. *Huppertz H-I, Pfüller H.* Transient suppression of endogenous cortisol production after intraarticular steroid therapy for chronic arthritis in children. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1833–1837.

37. *Young CM, Shiels WE 2nd, Coley BD, et al.* Ultrasound-guided corticosteroid injection therapy for juvenile idiopathic arthritis: 12-year care experience. *Pediatr. Radiol.* 2012; 42: 1481–1489.

38. *Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, et al.* EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. Recommendation. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (11): 1946–1957. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207892.

## РЕФЕРАТЫ

### ШОКОВЫЙ СИНДРОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ С РЕТРОГРАДНЫМ ДИАСТОЛИЧЕСКИМ АОРТАЛЬНЫМ КРОВОТОКОМ

Статья описывает клинический случай ранее здоровой 6-летней девочки, госпитализированной после 5 дней высокой температуры. У нее были обнаружены все диагностические критерии болезни Kawasaki (БК) и синдрома токсического шока: покраснение языка, двусторонний конъюнктивит, макулярная сыпь и одностороннее увеличение лимфатических узлов шейки матки. При поступлении

у пациента отмечены гипотензия, несмотря на инфузионную терапию (40 мл/кг), олигурия, тромбоцитопения и коагулопатия. Пациент получил сосудосуживающие препараты, цефтриаксон, клиндамицин и иммуноглобулин внутривенно.

*Elise Flynn, Remi Kowalski, David Burgner. The Journal of Pediatrics.* 2016; 170: 336–336.