

# Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*В клинической практике внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) широко применяются при хронических воспалительных заболеваниях суставов, остеоартрозе (ОА) и поражении внесуставных мягких тканей. Использование ГК у больных хроническим артритом позволяет быстро подавить воспалительные изменения суставов и обеспечивает существенное клиническое улучшение задолго до того как будет получен эффект от назначенных базисных противовоспалительных препаратов. При этом в зависимости от особенностей клинической картины заболевания в каждом конкретном случае ГК могут быть использованы для системного или локального лечения, а у некоторых пациентов возможно сочетание этих двух видов терапии. У больных ОА эффект внутрисуставных инъекций ГК бывает менее продолжительным, чем при воспалительных заболеваниях суставов, и сохраняется в среднем около 3 нед. Вероятно, более перспективным методом лечения ОА может быть внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Она также обеспечивала значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. При этом максимальный эффект отмечался между 5-й и 13-й неделей после инъекции, но улучшение сохранялось также через 14–26 нед, а в ряде случаев и дольше.*

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; внутрисуставные инъекции; глюкокортикоиды; гиалуроновая кислота (гилан G-F20).

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**Для ссылки:** Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;(1):78–83.

## *Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases*

*Olyunin Yu.A.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*In clinical practice, intra-articular injections of glucocorticoids (GC) are widely used to treat chronic joint inflammatory diseases, osteoarthritis (OA), and extra-articular soft tissue involvement. GCs given to patients with chronic arthritis may rapidly suppress joint inflammatory changes and ensure significant clinical improvements well before there is a benefit of prescribed disease-modifying antirheumatic drugs. According to the clinical features of disease, GCs may be used for systemic or local treatment in each specific case and a combination of these two treatments may be performed in some patients. In OA patients, the effect of intra-articular GC injections is less sustained than in those with joint inflammatory diseases and it persists for an average of about 3 weeks. Intra-articular hyaluronic acid is likely to be a more promising treatment for OA. It may also relieve pain considerably and improve joint functions. At the same time the highest effect was noted between weeks 5 and 13 after injection, but improvement also persisted after 14–26 weeks or longer in a number of cases.*

**Key words:** rheumatic diseases; intra-articular injections; glucocorticoids; hyaluronic acid (Hylan G-F20).

**Contact:** Yuri Aleksandrovich Olyunin; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**For reference:** Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):78–83.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-78-83>

Лечение ревматических заболеваний (РЗ) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Хронические РЗ поражают значительную часть населения, и распространенность этой патологии в настоящее время имеет отчетливую тенденцию к увеличению [1]. Характерное для болезней данной группы поражение опорно-двигательного аппарата приводит к развитию серьезных функциональных нарушений, снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни больных [2–3]. Снижение вследствие РЗ производительности труда и необходимость прове-

дения современной дорогостоящей медикаментозной терапии связаны со значительными финансовыми потерями как для общества в целом, так и для самих пациентов [4, 5].

Характерный для РЗ хронический воспалительный процесс сопровождается развитием ряда системных и локальных нарушений, обуславливающих высокую резистентность к противоревматической терапии [6]. Эта устойчивость диктует необходимость проведения комплексной терапии, включающей патогенетические и симптоматические средства, а также немедикаментозные методы лечения [7, 8]. Осно-

вой современного лечебного комплекса при РЗ являются патогенетические методы воздействия. Такая терапия позволяет эффективно сдерживать прогрессирование болезни и предотвращать развитие функциональной недостаточности [9]. Однако для получения эффекта обычно требуется продолжительное время, а достигнутое улучшение не всегда бывает достаточным. Поэтому при заболеваниях суставов широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они могут быстро уменьшать боль, но длительное применение этих медикаментов зачастую приводит к возникновению неблагоприятных реакций.

Значительный интерес может представлять введение лекарственных препаратов в полость пораженного сустава, что позволяет существенно ограничить нежелательное системное влияние и резко увеличить интенсивность воздействия непосредственно на очаг поражения. Первые сообщения о применении данного метода появились в начале XX в. после разработки техники стерильной пункции суставов. В тот период для внутрисуставного введения пытались использовать формалин с глицерином, липиодол, молочную кислоту, вазелин, жидкое масло, приготовленное из подкожной жировой клетчатки больного.

Однако реальный клинический эффект от применения данной процедуры был получен только после внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК). В 1951 г. J.L. Hollander и соавт. [10], наблюдавшие благоприятные результаты после локального применения ГК при воспалительных изменениях глаз, впервые использовали кортизон для внутрисуставных инъекций при ревматоидном артрите (РА). После введения препарата в коленные суставы отмечалось кратковременное улучшение. Гораздо более ощутимые результаты авторы наблюдали после применения гидрокортизона ацетата, который в отличие от кортизона представляет собой не раствор, а суспензию микрокристаллов, содержащих ГК в виде плохо растворимой соли. Такое соединение может длительное время депонироваться в полости сустава и обеспечивать постоянное поступление активного препарата непосредственно в очаг воспаления. Позднее были разработаны препараты ГК, обладающие меньшей растворимостью, чем гидрокортизона ацетат и, соответственно, способные более длительно депонироваться в полости сустава.

В настоящее время в клинической практике для локальной терапии заболеваний суставов и околоуставных мягких тканей наиболее широко применяются метилпреднизолон ацетат (МПА), триамцинолона гексацетонид (ТГА), триамцинолона ацетонид (ТА), бетаметазона ацетат/бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона дипропионат/бетаметазона натрия фосфат [11]. В 2014 г. 45% членов Американской коллегии ревматологов при проведении локальной терапии ГК использовали МПА, 26% – ТА, 22% – ТГА. Другие препараты применялись довольно редко [12].

Современные препараты ГК для локальной терапии после введения в полость сустава полностью растворяются через 2–3 нед [13]. В течение этого времени активная форма постоянно поступает в воспаленную синовиальную оболочку. Это приводит к уменьшению воспалительной клеточной инфильтрации за счет снижения числа Т-лимфоцитов. В то же время количество макрофагов существенно не меняется. Уменьшение числа клеток в инфильтратах сопровождается снижением экспрессии провоспалительных соединений, индуцирующих развитие синовита, таких как фактор нек-

роза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин  $1\beta$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста [14].

После введения ГК в коленные суставы в синовиальной оболочке уменьшается выработка цитруллинированных белков, участвующих в поддержании хронического воспаления при РА. Внутрисуставное введение ГК обеспечивает также подавление синовиальной экспрессии RANKL, опосредующего развитие остеопороза и процессы деструкции кости. После проведения локальной терапии ГК отмечалось также уменьшение выработки матриксной металлопротеиназы 3, индуцирующей деструкцию тканей сустава [15]. Вероятно, эти эффекты могут способствовать замедлению прогрессирования деструктивных изменений суставов. После введения МПА в мелкие суставы кистей больных ранним РА, получавших метотрексат (МТ), выраженность околоуставного остеопороза у них была меньше, чем у пациентов, которым не проводилась локальная терапия [16].

В клинической практике внутрисуставные инъекции ГК широко применяются при хронических воспалительных заболеваниях суставов, остеоартрозе (ОА) и поражении внесуставных мягких тканей. Использование ГК у больных хроническим артритом позволяет быстро подавить воспалительные изменения суставов и обеспечивает существенное клиническое улучшение задолго до того как будет получен эффект базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При этом в зависимости от особенностей клинической картины заболевания в каждом конкретном случае ГК могут быть использованы для системного или локального лечения, а у некоторых пациентов возможно сочетание этих двух видов терапии.

В настоящее время не существует четких рекомендаций по выбору способа применения ГК. Но традиционно считалось, что локальную терапию лучше применять при наличии небольшого числа воспаленных суставов. Так, H. Marzo-Ortega и соавт. [17] использовали внутрисуставные инъекции МПА для лечения больных ранним артритом при наличии не более 4 воспаленных суставов. Пациенты получали также НПВП, при недостаточной эффективности к лечению добавляли сульфасалазин. Внутрисуставные инъекции МПА выполняли во все воспаленные суставы в начале наблюдения и при необходимости повторяли через 4 и 12 нед. При этом допускалось одномоментное введение до 160 мг МПА. Через год у 81% больных этой группы отмечалось полное отсутствие признаков синовита. У пациентов, которым не проводилась локальная терапия МПА, результаты лечения были менее благоприятны.

Авторы из Нидерландов анализировали результаты локальной терапии у больных ранним РА, которым проводилась терапия с использованием БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по принципу лечения до достижения цели [18]. У 60 из 508 больных, включенных в данное исследование, помимо системной терапии, осуществляли внутрисуставное введение ГК. Всего проведено лечение 93 суставов (32 коленных, 29 плечевых, 19 лучезапястных, 7 голеностопных, 5 локтевых и 1 тазобедренного). При этом в 52% случаев использовался ТА, в 35% – ТГА и в 13% – МПА. В 17 суставов ГК вводили дважды и в 5 – трижды. Через 3 мес после 1-й инъекции исчезновение припухлости суставов было зафиксировано в 50% случаев, исчезновение болезненности при пальпации – в 58%. За время наблюдения больные, получавшие и не получавшие ГК внутрисус-

тавно, не различались по уровню активности РА и выраженности функциональных нарушений.

Наличие полиартрита является признаком более выраженной воспалительной активности, обычно в таких случаях рассматривается вопрос о системном лечении ГК. Однако некоторые авторы считают, что внутрисуставные инъекции ГК могут использоваться при полиартрите в качестве альтернативы системной гормональной терапии. Так, R.N. Furtado и соавт. [19] наблюдали больных РА, имевших по 6–12 припухших суставов. Пациенты были разделены на две группы: в одной каждому больному в 6–8 припухших суставов вводили ТГА, в другой выполняли внутримышечные инъекции ТА в эквивалентных дозах. Больных наблюдали в течение 24 нед, и в этот период локальное применение ГК обеспечивало достоверно более благоприятные результаты, чем системная гормональная терапия.

Датские ревматологи в двух исследованиях для лечения больных ранним РА вместо назначения ГК внутрь использовали внутрисуставные инъекции ГК. В первой из этих работ у 160 больных сравнивалась эффективность монотерапии МТ и комбинации МТ с циклоспорином А [20]. Больных обследовали на момент включения, через 2, 4, 6, 8 нед и затем ежемесячно до 24 мес. При каждом визите во все припухшие суставы вводили бетаметазон максимально до 28 мг (7 мг/мл, 4 ампулы по 1 мл). К концу 1-го года ремиссия по DAS28 на фоне монотерапии была достигнута у 34%, на фоне комбинированного лечения – у 43% больных.

Всего за 2 года бетаметазон был введен в 1373 сустава (голеностопных, коленных, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых). В 531 сустав препарат вводили дважды и в 262 – трижды. При этом кумулятивная доза введенного внутрисуставно бетаметазона соответствовала приему менее 1 мг преднизолона в день. К концу 2-го года наблюдения эффект первой инъекции сохранялся в 56%, второй – в 43%, третьей – в 31% случаев. Наличие выраженного синовита мелких суставов кистей и отсутствие антител к циклическому цитруллинированному пептиду ассоциировалось с менее благоприятными результатами локальной терапии.

В следующей работе эти авторы сравнили эффективность монотерапии МТ и комбинации МТ с адалимумабом (АДА) [21]. Больных обследовали на момент включения в исследование и затем через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 мес. Во время каждого визита во все припухшие суставы вводили ТГА по 0,5–2 мл на сустав (40 мг/мл), максимально до 4 мл. Кумулятивная доза ТГА у пациентов, получавших комбинированную терапию и монотерапию, существенно не различалась. Медиана кумулятивной дозы в группе комбинированной терапии через 3 мес лечения составляла 5 [1,8; 13] мл, через 1 год – 5,4 [1,8; 17,4] мл, в группе монотерапии – соответственно 5,5 [2; 12] мл и 7 [2; 18,8] мл. Внутрисуставные инъекции выполняли 79 из 89 больных в группе МТ + АДА и 74 из 91 больного в группе МТ. У больных, получавших МТ + АДА, ремиссия по DAS28-СРБ была достигнута в 74%, на фоне монотерапии МТ – в 49% случаев.

Авторы отмечают, что, в отличие от предыдущего исследования, в данной работе использовался не бетаметазон, а ТГА и эта замена сопровождалась увеличением частоты ремиссий в группе, получавшей монотерапию МТ. При этом они подчеркивают, что не могут с уверенностью связать повышение эффективности с заменой ГК, но указыва-

ют, что в других исследованиях ТГА обеспечивал более продолжительное улучшение, чем бетаметазон.

У больных ОА ГК чаще применяют для лечения коленных суставов. В целом эффект внутрисуставных инъекций ГК при ОА бывает менее продолжительным, чем при воспалительных заболеваниях суставов, и сохраняется в среднем около 3 нед. Однако результаты лечения могут существенно варьировать в зависимости от выбранного препарата, предварительной подготовки сустава, точности введения ГК. D. Рупе и соавт. [22] сопоставляли эффективность внутрисуставных инъекций МПА и ТГА. Препараты вводили в коленные суставы 57 больных ОА при наличии экссудативных изменений. Перед введением ГК экссудат удаляли. Через 3 нед после инъекции оба препарата обеспечивали достоверное уменьшение боли, которое было более выраженным при использовании ТГА. Однако через 8 нед после лечения значительная положительная динамика сохранялась только у больных, получавших МПА.

U. Yavuz и соавт. [23] также зафиксировали преимущество локальной терапии МПА. Они сопоставляли результаты применения МПА, ТА и бетаметазона у 120 больных ОА коленных суставов. Больных обследовали через 1, 3, 6 и 12 нед. Все три препарата обеспечивали существенное уменьшение боли и улучшение функции суставов. В течение первых 6 нед наблюдения достоверно более благоприятные результаты были получены при использовании МПА. После 12 нед достигнутый эффект отчасти утрачивался. Существенное повышение эффективности локальной терапии ГК у больных ОА отмечалось при промывании коленных суставов перед введением препарата [24].

При необходимости внутрисуставные инъекции ГК при ОА могут выполняться повторно, и такое лечение не связано со значительным риском неблагоприятных последствий. J.P. Raynaud и соавт. [25] в двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставляли эффективность и безопасность повторных инъекций ТГА в дозе 40 мг и плацебо в коленные суставы у 68 больных ОА. Инъекции выполняли каждые 3 мес на протяжении 2 лет. Локальная терапия ТГА обеспечивала существенное уменьшение боли и скованности в суставах. При этом прогрессирование рентгенологических изменений в обеих группах было одинаковым.

Таким образом, локальная терапия ГК при ОА сопровождается существенным симптоматическим улучшением и является достаточно безопасной. Однако особый интерес для данной категории больных может представлять внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК). В 1934 г. К. Мейер выделил из стекловидного тела глаза быка неизвестный гликозаминогликан, который получил название «гиалуроновая кислота» (от *hyaloid* – стекловидный и уроновая кислота). Изначально соединение, синтезированное *in vivo*, принято было называть «гиалуронан», а при описании исследований, выполнявшихся *in vitro*, – «гиалуроновая кислота». Однако в настоящее время эти два термина используются как синонимы. Кроме того, в некоторых работах ГНК обозначается как гиалуронат.

ГНК представляет собой природный полимер, состоящий из чередующихся дисахаридных единиц, содержащих 1,4-глюкуроновую кислоту и 1,3-N-ацетилглюкозамин. Количество таких единиц в молекулах ГНК может варьировать в очень широких пределах, что обуславливает значительные различия их молекулярной массы и биологических свойств.

## О Б З О Р Ы

ГНК широко распространена в организме и содержится главным образом в экстрацеллюлярном матриксе и биологических жидкостях. Присутствие ГНК определяет вязкоэластические свойства жидкости и эластичность соединительной ткани. Благодаря наличию ГНК нормальная синовиальная жидкость обеспечивает свободное скольжение суставных поверхностей и амортизирует нагрузку, которая действует на сустав. ГНК также оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Она способна влиять на функцию клеток за счет взаимодействия с CD44-клеточным рецептором. Связываясь с CD44, ГНК подавляет разрушение протеогликанов и апоптоз хондроцитов, а также синтез матриксных металлопротеиназ, опосредующих деградацию суставного хряща. Она также стимулирует синтез компонентов хрящевого матрикса [26].

Высокомолекулярная ГНК для медицинского применения впервые была получена в 60-е годы прошлого века и использовалась при проведении хирургического лечения в офтальмологии. Вскоре ее начали применять для внутрисуставных инъекций при посттравматическом ОА у лошадей. Полученные при этом благоприятные результаты послужили основанием для применения ГНК у людей, страдающих ОА. Появление нового метода лечения ОА было встречено с большим интересом, его изучению посвящены многие научные исследования. Авторы, анализировавшие результаты этих работ, сообщают, что внутрисуставное введение ГНК больным ОА обеспечивало значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов [27]. При этом максимальный эффект отмечался между 5-й и 13-й неделей после инъекции, но улучшение сохранялось также через 14–26 нед, а в ряде случаев и дольше.

Авторы метаанализа, изучавшие результаты исследований, в которых сопоставлялась эффективность внутрисуставных инъекций ГК и ГНК у больных ОА, сообщают, что в первые 4 нед после лечения ГК обеспечивали значительно более выраженное клиническое улучшение, однако через 4–26 нед препараты ГНК существенно превосходили по эффективности ГК [28].

Препараты ГНК для внутрисуставного введения подразделяют на высокомолекулярные и низкомолекулярные. Низкомолекулярные соединения имеют молекулярную массу от 500 до 3600 кДа и не отличаются по структуре от эндогенной ГНК. Высокомолекулярные продукты содержат перекрестные связи, которые позволяют довести молекулярную массу до 6000 кДа и более. Большая молекулярная масса обеспечивает большую вязкость ГНК и способствует более длительному ее депонированию в полости сустава [29].

Одним из наиболее изученных препаратов является гилан G-F20 (синвиск). Он представляет собой высокомоле-

кулярное соединение ГНК с молекулярной массой 6000 кДа. В клинических исследованиях введение гилана в суставы больных ОА сопровождалось значительным уменьшением артралгий и отчетливой позитивной динамикой функционального статуса. При этом наличие в полости сустава экссудата, требующего аспирации, не оказывало негативного влияния на результат лечения [30]. Длительное пребывание гилана в суставе, связанное с его структурными особенностями, вероятно, может обуславливать наблюдавшуюся в ряде исследований значительно более высокую эффективность лечения, чем при использовании низкомолекулярных соединений [31, 32].

Применение внутрисуставных инъекций гилана в комплексном лечении ОА повышало его эффективность более чем на 20%. По данным проспективного исследования, с использованием артроскопии и магнитно-резонансной томографии, введение гилана в коленные суставы больных ОА позволяло существенно сдерживать прогрессирование болезни [33]. Использование гилана в лечении пациентов с IV стадией гонартроза в 75% случаев позволяло отсрочить проведение хирургического лечения более чем на 7 лет [34].

Гилан выпускается в шприцах по 2 мл (16 мг). В коленные суставы он обычно вводится в дозе 2 мл трижды с интервалом в 1 нед. При наличии в полости сустава экссудата он должен быть удален перед введением гилана. Возможно также однократное введение гилана в дозе 6 мл. С этой целью выпускаются шприцы, содержащие по 6 мл гилана. Однократное введение 6 мл гилана, как и стандартный курс из 3 инъекций по 2 мл, может обеспечивать продолжительное клиническое улучшение, сохраняющееся более 6 мес [35]. G.C. de Campos и соавт. [36] сообщают, что однократное внутрисуставное введение гилана в дозе 6 мл в сочетании с ТГА позволяет получить выраженное клиническое улучшение уже на 1-й неделе после инъекции. В более поздние сроки результаты комбинированной локальной терапии гиланом + ТГА и монотерапии гиланом существенно не различались.

В настоящее время, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику ГИБП, раннее и агрессивное применение традиционных БПВП, локальная гормональная терапия продолжает играть заметную роль в комплексном лечении РА, причем прослеживается тенденция к более активному использованию локальных инъекций ГК в качестве альтернативы их системному применению. Локальная гормональная терапия с успехом используется и в лечении ОА. Однако для этих пациентов более перспективными могут оказаться внутрисуставные инъекции препаратов ГНК, которые способны не только обеспечивать существенное клиническое улучшение, но и подавлять процессы, опосредующие прогрессирование болезни.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of

the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(3):10–2 (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-3>

2. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующе-

го спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513–9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology*

- Science and Practice*. 2014;52(5):513-9. 2 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-513-519>
3. Амирджанова ВН. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. Научно-практическая ревматология. 2008; (приложение 1):15–20. [Amirdzhanova VN. The quality of life of patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;s1:15–20. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-3>
4. Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):671–9. [Vakulenko OYu, Goryachev DV, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):671–9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-671-9>
5. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):331–5. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331–5. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–7. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
8. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):398–406. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV. Comprehensive rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis: results of 6-month program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):398–406. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1252>
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA TRIAL): Results of 12-month Treatment in 130 Patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
10. Hollander JL, Browen EM Jr, Jessar RA, Brown CY. Comparative effects of Compound F (17-hydroxycorticosterone) and cortisone injected locally into the rheumatoid arthritic joint. *Ann Rheum Dis*. 1951 Dec;10(4):473–6.
11. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):347–56. doi: [10.1007/s10067-009-1357-y](https://doi.org/10.1007/s10067-009-1357-y). Epub 2010 Jan 26.
12. 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 Mar;20(2):91–3. doi: [10.1097/RHU.000000000000080](https://doi.org/10.1097/RHU.000000000000080).
13. Derendorf H, Mölmann H, Grüner A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Mar;39(3):313–7.
14. af Klint E, Grundtman C, Engström M, et al. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3880–9
15. Makrygiannakis D, af Klint E, Catrina SB, et al. Intraarticular corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1463–72.
16. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):184–7. doi: [10.1136/ard.2009.128124](https://doi.org/10.1136/ard.2009.128124). Epub 2010 Aug 30.
17. Marzo-Ortega H, Green MJ, Keenan AM, et al. A randomized controlled trial of early intervention with intraarticular corticosteroids followed by sulfasalazine versus conservative treatment in early oligoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):154–60.
18. Gvozdenovic E, Dirven L, van den Broek M, et al. Intra articular injection with corticosteroids in patients with recent onset rheumatoid arthritis: subanalyses from the BeSt study. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):263–7. doi: [10.1007/s10067-013-2465-2](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2465-2). Epub 2014 Jan 3.
19. Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1691–8.
20. Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, et al.; CIMESTRA study group. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):851–6. doi: [10.1136/annrheumdis-2011-200632](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200632). Epub 2012 Feb 1.
21. 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 Apr;73(4):654–61. doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202735](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202735). Epub 2013 Feb 23.
22. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol*. 2004 Apr;23(2):116–20. Epub 2004 Feb 24.
23. Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Öztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3391–6. doi: [10.1007/s00296-011-2188-0](https://doi.org/10.1007/s00296-011-2188-0). Epub 2011 Nov 5.
24. Parmigiani L, Furtado RN, Lopes RV, et al. Joint lavage associated with triamcinolone hexacetonide injection in knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled study. *Clin Rheumatol*. 2010 Nov;29(11):1311–5. doi: [10.1007/s10067-010-1529-9](https://doi.org/10.1007/s10067-010-1529-9). Epub 2010 Jul 11.
25. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):370–7.
26. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Примене-

## О Б З О Р Ы

- ние препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439–45. [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439–45. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1257>
27. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014;(3):73–6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):73–6. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-73-76>
28. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1704–11. doi: 10.1002/art.24925.
29. Чичасова НВ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2013;(4):85–91. [Chichasova NV. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisk® (Hylan G-F 20): Efficacy and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):85–91. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2444>
30. Waddell BS, Waddell WH, Waddell DD. Comparison of efficacy and tolerability of hylan G-F 20 in patients with and without effusions at the time of initial injection. *J Knee Surg*. 2014 May 7. [Epub ahead of print]
31. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318–24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
32. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999 Sep;21(9):1549–62.
33. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;(4):33–8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):33–8. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>
34. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2014 Oct 28. [Epub ahead of print]
35. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113–9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
36. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, et al. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Feb;471(2):613–20. doi: 10.1007/s11999-012-2659-y. Epub 2012 Oct 26.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.