

**ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМ. АКАДЕМИКА В.И ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ
БИОПОЛИМЕРНЫХ ГЕТЕРОГЕННЫХ
ГИДРОГЕЛЕЙ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-
ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ СУСТАВОВ**

Практическое пособие для врачей

Москва
2012

УДК 612.089.61

ББК 28.072:54.18

П76

Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов. Практическое пособие для врачей. -М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. -28 с.
ISBN 978-5-94789-582-7

ББК 28.072:54.18

Пособие для врачей по применению инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов» подготовлено в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор - академик РАМН Готье С.В.).

Разработчики пособия для врачей:

Севастьянов Виктор Иванович - доктор биологических наук, профессор, зав. отделом по исследованию биоматериалов ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Перова Надежда Викторовна - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биоматериалов и систем доставки отдела по исследованию биоматериалов ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Сайковский Роман Станиславович - кандидат медицинских наук, зав. ревматологическим отделением Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА Минздрава России

Соловьева Ирина Владимировна - врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии городской больницы научного центра Черноголовка РАН, г. Черноголовка

Пособие является практическим руководством по применению инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей на примере медицинского изделия «Композиция гетерогенного имплантируемого геля», обладающего биостимулирующими (регенераторными) свойствами, в качестве заместителя синовиальной жидкости больным остеоартрозом, сопровождающимся дегенеративно-дистрофическими поражениями суставных поверхностей, в том числе и посттравматического происхождения. Использование данного метода позволяет увеличить подвижность пораженных суставов, восстановить их опорную функцию, существенно уменьшить или избавить пациента полностью от боли на срок от 6 месяцев до нескольких лет.

Композиция гетерогенного имплантируемого геля может быть успешно использована в качестве имплантируемого носителя биологически активных веществ, действие которых должно быть пролонгировано во времени и локализовано непосредственно в месте введения без дополнительных рисков вымывания кровью и/или инкапсуляции.

Пособие подготовлено для хирургов, травматологов-ортопедов, ревматологов с целью широкого клинического внедрения инъекционных форм композиций гетерогенных гидрогелей в качестве биоактивного протеза синовиальной жидкости, наделенного регенераторными свойствами.

ISBN 978-5-94789-582-7

© Коллектив авторов, 2012

© Оформление ООО «Издательство «Триада», 2012

1. ВВЕДЕНИЕ

Самой распространенной формой поражения суставов, встречающейся у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и 60-70% больных старше 65 лет, является остеоартроз.

Остеоартроз - это группа патогенетически близких заболеваний, имеющих различную этиологию, но приводящих к однотипному биохимическому и клиническому исходу, характеризующемуся прогрессивной потерей гиалинового хряща, ремоделированию субхондральной кости, изменению в синовиальной оболочке, связках внутри сустава, а также параартикулярных мышцах [1]. Артроз всегда связан с деформацией костной ткани, в связи с чем его также называют остеоартритом или деформирующим артрозом.

Терминологические определения - остеоартроз, артроз, остеоартрит, деформирующий артроз - в настоящее время в X Международной классификации болезней представлены как синонимы. Чаще всего термин «остеоартроз» применяется для обозначения хронического прогрессирующего заболевания синовиальных суставов.

При артрозах в основе заболевания лежит дегенеративно-дистрофический процесс, к которому в дальнейшем могут присоединиться небольшие явления вторичного воспаления, развивающиеся в результате травматизации синовиальной оболочки и мягких параартикулярных тканей остеофитами и внутрисуставными инородными телами (кусочки некротизированного хряща), образующимися в процессе заболевания. При этом в отличие от специфических артритов первично поражается суставной хрящ, причем начальная дегенерация в нем происходит в центре, в зоне максимальной нагрузки. В этих местах происходит истончение, разволокнение и растрескивание хряща, что приводит сначала к неровностям на его поверхностях, а затем к появлению глубоких дефектов с обнажением подлежащей кости. Также наблюдается значительное увеличение содержания воды в хряще, что сопровождается его отеком и изменением биомеханических свойств. Может отмечаться нарушение структуры коллагеновой сети.

Разрушение синовиальной мембраны и фиброз капсулы при остеоартрозе затрудняет поступление лекарственных препаратов - хондропротекторов, введенных внутримышечно или перорально.

Ввиду отсутствия в суставном хряще камбиальных клеток поверхностный его дефект не заполняется полноценной хрящевой тканью, и происходит так называемая «неполная регенерация». При сквозных повреждениях хряща, проникающих в субхондральную костную ткань, в область дефекта мигрируют биологически активные вещества - вазоактивные медиаторы и факторы роста, клетки межтрабекулярных пространств (стволовые клетки костного мозга, мезенхимальные), активизирующие процессы репарации. Только в определенных условиях (размеры дефекта, возраст пациента, медикаментозная коррекция, артропластика, остеотомии и др.) эти клетки могут дифференцироваться в полноценные хондроциты. В основном дефекты суставного хряща замещаются волокнистым хрящом.

Основными клиническими симптомами остеоартроза являются боль и деформация суставов, которые приводят к тугоподвижности и функциональной недостаточности. Если в начале болезни боль возникает лишь периодически, после значительной физической нагрузки, и быстро проходит в покое, то по мере прогрессирования интенсивность боли увеличивается, она не исчезает после отдыха и появляется в ночные часы.

Нередко болезнь приводит к значительному ухудшению качества жизни, устойчивой утрате трудоспособности и инвалидизации пациента, особенно, если поражены тазобедренные и коленные суставы.

В связи с широким распространением этого заболевания (по данным Всемирной организации здравоохранения, до 2,5 млн человек в год) для практического здравоохранения остается актуальной задача поиска новых эффективных способов консервативного лечения остеоартрозов [2]. В частности, при неэффективности или недостаточной эффективности противовоспалительной нестероидной терапии, традиционно назначают внутрисуставные инъекции кортикостероидов, протеза синовиальной жидкости (в том числе препаратов гиалуроновой кислоты), которые приходится повторять до 3 и более раз в год [3]. Также достаточно часто приходится прибегать к методу артроскопической санации суставов [4].

Сравнительно недавно на основе научно обоснованного биоинженерного подхода было разработано новое поколение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей с высокими регенераторными свойствами [5]. Композиции гетерогенных имплантируемых гидрогелей получают из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения, исключая человека, причем он состоит из двух составляющих: твердой - микрочастиц из сшитого гидролизата

и жидкой - из исходного гидролизата, взятых в определенном соотношении. В ряде случаев, для увеличения времени биорезорбции биополимерных гетерогенных гидрогелей микрочастицы изготавливаются из коллагена животного происхождения не ниже VII типа, что исключает проявление нежелательных иммунных реакций [5].

Формирование гетерогенной структуры гидрогеля позволило существенно увеличить время его биорезорбции по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающихся в течение 3-4 недель, и приводит к формированию рубцовой ткани.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Наименование

«Композиция гетерогенного имплантируемого геля»

Состав

Композиция гетерогенного гидрогеля изготовлена на основе компонентов внеклеточного матрикса тканей сельскохозяйственных животных. Средний размер микрочастиц в геле - 150 мкм, набухаемость - не менее 87%, pH = 4,8-7,2.

Форма выпуска

Инъекционная форма в шприцах по 1,0 мл, 2,0 мл и 5,0 мл (рис. 1).
ТУ9398-001-54969743-2006 и ТР 9398-001-54969743-2006 от 26.12.2006 г.
Стерильный.



Рис. 1. Общий вид гетерогенного биополимерного геля

Выпускается три инъекционных формы композиции гетерогенного имплантируемого геля (КГИГ) с разными временами резорбции и вязкоупругими свойствами, зависящими от размера микрочастиц и их концентрации, а именно:

КГИГ-лонг (long) - время резорбции от 6 месяцев до 1 года.

КГИГ-медиум (medium) - время резорбции от 1 месяца до 6 месяцев.

КГИГ-лайт (light) - время резорбции до 1 месяца.

Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13033 от 15 июля 2015 года.

Описание медицинского изделия

Композиция гетерогенного имплантируемого геля относится к классу биополимерных имплантатов с низкой иммуногенностью, обладающих регенеративным и протекторным действием [5]. Представляет собой гель в виде зернистого желеобразного вещества. Средний размер микрочастиц в геле - 150 мкм, набухаемость - не менее 87%, рН = 4,8-7,2.

Конечный продукт представляет собой находящийся в шприце стерильный прозрачный, слегка опалесцирующий, вязкий, рН-сбалансированный гидрогель, имеющий, в ряде случаев, видимую зернистую структуру. Содержание связанной воды в КГИГ не менее $32,8 \pm 0,5$ мас.%, набухаемость - не ниже $86,6 \pm 3,0$ мас.%.

Механизм действия компонентов КГИГ

Биополимерный гетерогенный гидрогель включает практически все компоненты внеклеточного матрикса эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения. В его состав входят как основные (коллаген, протеогликаны и гликопротеины), так и множество других биологически активных веществ, в том числе факторы роста.

Экспериментально доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства биополимерного имплантата, способствующие регенеративным процессам в местах повреждения тканей и препятствующие формированию рубцовой ткани [5-8].

Выполняя функции биоискусственного внеклеточного матрикса, имплантируемый биополимерный гетерогенный гидрогель оказывает регенеративное и трофическое действие на окружающие его ткани, стимулируя процессы дифференциации и пролиферации клеток, синтезирующих собственный внеклеточный матрикс, который постепенно замещает резорбирующийся биополимер.

При введении в суставы КГИГ инициирует процессы восстановления гиалинового хряща, синовиальной оболочки и связочного аппарата сустава. Также биополимерный гетерогенный гидрогель повышает вязкость синовиальной жидкости, восстанавливая ее смазывающие, демпферные и

фильтрующие свойства. Влияет на факторы развития воспаления как напрямую, так и опосредованно, за счет уменьшения механической нагрузки на суставные поверхности, восстановления поврежденных тканей. Пролонгирует и потенцирует действие других лекарственных препаратов, введенных вместе с КГИГ, является стабилизатором для гиалуроната и жидкокристаллических соединений за счет образования между ними и коллагеном водородных связей.

Срок годности

24 месяца

Условия хранения

Хранить в комнатных условиях. Не боится замораживания и повышения температуры до 50 °С.

Перед применением нагреть до температуры тела (37-38 °С).

Перед применением биополимерного имплантата необходимо убедиться в целостности упаковки, сроке годности.

3. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМПОЗИЦИИ ГЕТЕРОГЕННОГО ИМПЛАНТИРУЕМОГО ГЕЛЯ

3.1 Показания для введения КГИГ

1. Остеоартроз **I-III** ст. синовиальных суставов дегенеративно - дистрофического или травматического происхождения.
2. При хронических болях в плечевом суставе, связанных с развитием остеоартроза плечевого сустава, как в виде самостоятельного заболевания, так и при сочетании с другой патологией, включая адгезивный капсулит и частичные повреждения вращательной манжеты плеча.
3. Профилактика остеоартроза после оперативного вмешательства, сложных контрактурах суставов, повышенной физической нагрузки.
4. Хондромалиция.

3.2 Противопоказания для введения КГИГ

1. Индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) на птичий или животный белок.
2. Явный синовит.
3. Активная стадия аутоиммунного заболевания.
4. Пациентам, проходящим курс иммунотерапии.
5. Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околоуставных тканях, общее инфекционное заболевание.
6. Наличие признаков активного заболевания кожи, повреждений, или кожной инфекции в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.
7. Хондроматоз, острая травма и гемартроз.
8. Паранеопластический артрит.
9. Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов).

3.3 Осторожно

Пациентам с клиническими проявлениями венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава.

*3.4 Нежелательные реакции** могут появляться незамедлительно или через некоторое время после инъекции. К ним относятся:

1. Боль в месте инъекции.
2. Синовит и артралгия (за счет привлечения жидкости в сустав).
3. Повышение локальной температуры и эритема в проекции сустава.

*При возникновении нежелательных явлений рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ограничение движений в суставе, возвышенное положение конечности. При аллергической реакции: антигистаминные препараты и/или глюкокортикостероиды.

3.5 Особенности

1. При наличии синовита необходимо купирование его до введения препарата в сустав. Введение его большим с наличием воспалительного выпота в суставе может привести к усилению синовита, обострению болевого синдрома, уменьшению эффекта от введения.
2. Недопустимо введение препарата в сосудистое русло.
3. Во время введения препарата пациент ощущает проникновение геля

в сустав. Если препарат ввести быстро, то введение может сопровождаться легким дискомфортом, который уменьшится спустя несколько часов после равномерного распределения геля внутри сустава.

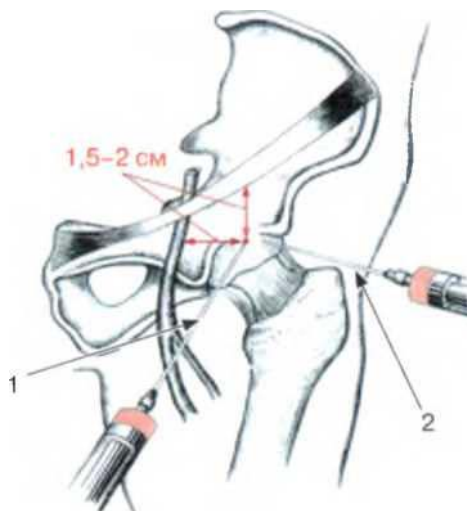
4. При введении препарата использовать иглы соответствующего диаметра:
 - для препарата кратковременного действия КГИГ-лайт - 23-22 G
 - для препарата среднего действия КГИГ-медиум - 22-21 G
 - препарата длительного действия КГИГ-лонг – 21-18 G.
5. Введение КГИГ возможно сочетать с введением гиалуроната натрия и местными анестетиками.
6. Возможно одновременное лечение нескольких суставов.
7. Могут применяться у водителей транспортных средств, спортсменов
8. Количество вводимого препарата зависит от размера сустава: в крупный сустав (тазобедренный, коленный, плечевой) вводится 2—4 мл. В средние суставы (локтевой, голеностопный, лучезапястный) вводится не более 1 мл, в мелкие суставы (межфаланговый, пястно- и плюснефаланговый, акромиально-ключичный) вводится по 0,3-0,5 мл препарата.
9. Лечебный эффект от введения препарата длится в среднем от полугода до нескольких лет. Это зависит от степени тяжести, этиологии развития остеоартроза, применяемой схемы, сустава, и вида введённого препарата. Однако желаемый лечебный эффект при тяжелом артрозе может возникнуть не сразу: возможен период до 4-6 недель, прежде чем пациент почувствует улучшение состояния.
10. На начальном этапе лечения может быть совмещено с приемом НПВП.

4. МЕТОДИКИ ПУНКЦИИ СУСТАВОВ

4.1 Техника пункции тазобедренного сустава

1. Рекомендовано выполнять при помощи аппарата ультразвуковой диагностики или электронного оптического преобразователя.
2. Можно выполнять с передней или наружной поверхности в положении больного лежа с выпрямленным бедром. При пункции передним доступом точка введения иглы располагается на 1,5-2 см книзу от паховой связки и на 1,5-2 см кнаружи от бедренной артерии. Иглу вводят спереди назад до упора в кость.

3. При пункции с наружной поверхности иглу вводят непосредственно над вершиной большого вертела под прямым углом к поверхности кожи, до соприкосновения с костью. Затем иглу продвигают вдоль шейки бедра кверху на 2-3 см, проникая в полость сустава (рис. 2).



**Рис. 2. Пункционные доступы к тазобедренному суставу:
1 - передний, 2 - латеральный**

4.2 Техника пункции коленного сустава

Положение пациента - лежа на спине. Под коленный сустав подкладывают небольшой валик. Иглу вводят на границе верхней и средней трети наружного (при пункции латеральным доступом) края надколенника, на 0,5-1 см дорсальнее, и продвигают параллельно задней поверхности надколенника (рис. 3). Для пункции верхнего заворота коленного сустава иглу вводят с латеральной стороны проксимальнее верхнего полюса надколенника и продвигают перпендикулярно поверхности коленного сустава на глубину до 3 см под сухожильное растяжение четырехглавой мышцы бедра (рис. 4). При проколе верхнего заворота ощущается преодоление эластичного сопротивления тканей. Пункцию коленного сустава можно выполнять из других доступов, обозначенных на рис. 5.

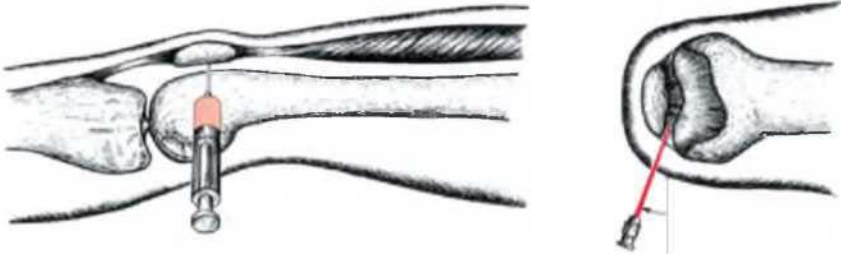


Рис. 3. Пункция коленного сустава латеральным доступом

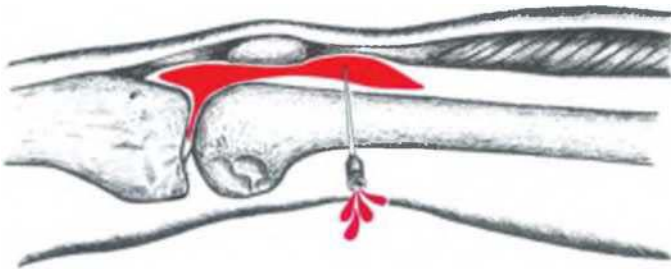


Рис. 4. Пункция верхнего заворота коленного сустава



Рис. 5. Пункционные доступы к коленному суставу

4.3 Техника пункции голеностопного сустава

Пункцию выполняют по передней поверхности. Стопе придают небольшое подошвенное сгибание ($5-10^\circ$) (рис. 6). Иглу направляют кзади перпендикулярно, так, чтобы она прошла между большеберцовой и таранной костью.

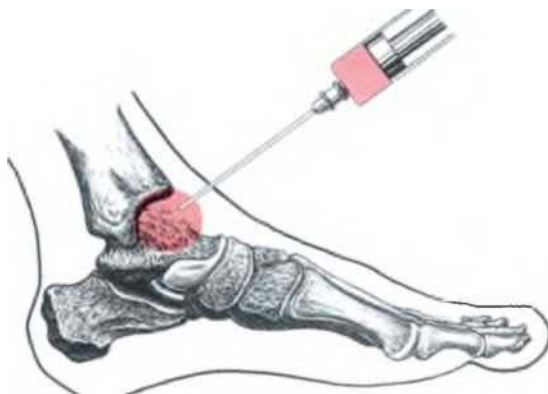
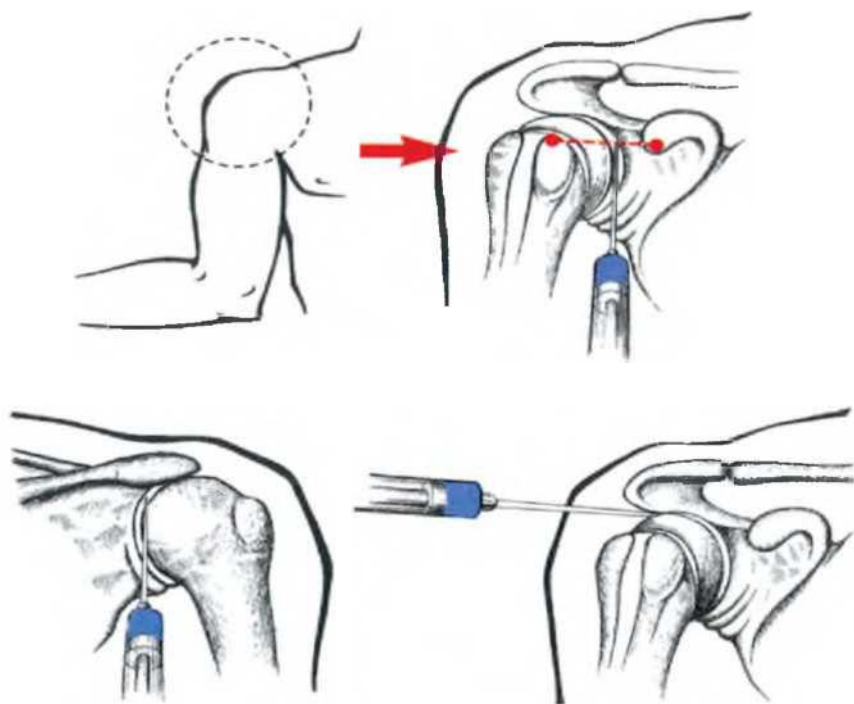


Рис. 6. Пункция голеностопного сустава

4.4 Техника пункции плечевого сустава

Пункцию плечевого сустава выполняют спереди, сзади и с латеральной стороны (рис. 7).

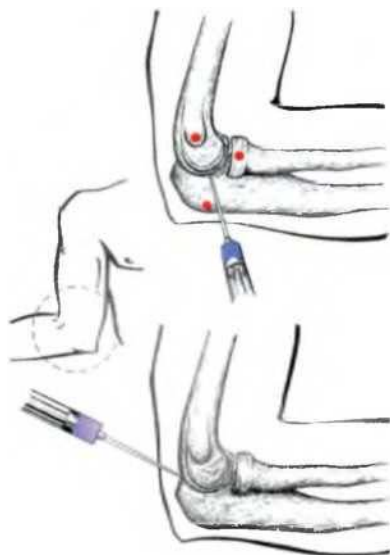
При пункции спереди пациента укладывают на спину, руку сгибают в локтевом суставе, приводят и поворачивают наружу таким образом, чтобы локтевой сустав находился во фронтальной плоскости. При этом на передней поверхности плечевого сустава легко определяются малый бугорок плечевой кости и клювовидный отросток лопатки, между которыми выбирают место для пункции плечевого сустава. Иглу направляют точно спереди назад. Для пункции сзади больного укладывают на живот, нащупывают задний край верхушки акромиального отростка и лежащий под ним край дельтовидной мышцы. Здесь определяют неглубокую ямку, ограниченную краем упомянутой мышцы и идущей почти горизонтально надостной мышцей. Иглу вводят в дно ямки, продвигая в направлении клювовидного отростка. Пункцию плечевого сустава с латеральной стороны выполняют в положении больного сидя или лежа на здоровом боку. Руку укладывают вдоль туловища. Иглу вводят посредине между концом акромиального отростка и большим бугорком плечевой кости.



**Рис. 7. Положение верхней конечности и пункционные доступы к плечевому суставу:
1 - передний, 2 - задний, 3 - латеральный**

4.5 Техника пункции локтевого сустава

Пункцию выполняют после сгибания предплечья до прямого угла, в ямке по задне-наружной поверхности сустава в проекции головки лучевой кости. Место введения иглы находится между краем локтевого отростка и нижним краем латерального надмыщелка (рис. 8). Иглу следует продвигать перпендикулярно коже. Сустав можно пунктировать и сзади - иглу вводят между наружным краем плечевой кости и наружным краем локтевого отростка и продвигают несколько кпереди и дистально. Выполнять пункцию локтевого сустава с внутренней стороны не следует из-за возможного повреждения локтевого нерва.



**Рис. 8. Положение верхней конечности и пункционные доступы к локтевому суставу:
1 - латеральный, 2 - задний**

4.6 Техника пункции лучезапястного сустава

Пункцию выполняют с тыльно-лучевой поверхности, между сухожилиями *m. extensor pollicis longus* и *m. extensor indicis*, на линии, соединяющей шиловидные отростки локтевой и лучевой костей (рис. 9). В сустав проникают между лучевой костью с одной стороны и ладьевидной и полулунной костями - с другой. Кисть должна быть в положении пронации и волярной флексии, чтобы раскрылась тыльная сторона суставной щели.

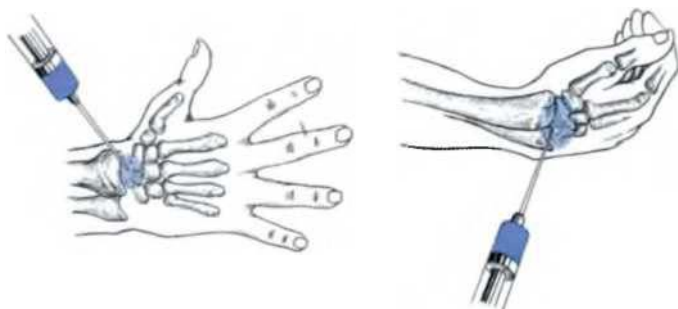


Рис. 9. Пункция лучезапястного сустава

4.7 Правила пункции суставов

- Перед назначением препарата и/или пункции необходимо назначить минимальное лабораторное исследование (клинический, биохимический анализ крови, мочи, коагулограмму), исключение: неотложные состояния; рентгенография сустава (минимум), МРТ, УЗИ, КТ (по показаниям). Необходимо исключить травматические повреждения, требующие оперативного вмешательства, онкологический процесс, хондроматоз.
- Пациента следует ознакомить с показаниями к применению, противопоказаниями и возможными побочными действиями вводимого препарата. При манипулировании на мелких суставах конечностей предупредить пациента об особой болезненности этой процедуры. Спросить пациента о наличии аллергических реакций в прошлом. Получить согласие больного (его попечителя) на выполнение данной процедуры в письменной форме.
- Пункцию суставов должен выполнять врач, имеющий специальную подготовку, и в помещении, оборудованном для внутрисуставного введения препарата с соблюдением всех правил асептики. Обработать операционное поле и руки врача одним из разрешенных антисептиков. Надеть и обработать стерильные перчатки.
- Препарат следует достать из холодильника (если он хранится в нем) не менее чем за 2 часа до его введения. Перед использованием препараты, вводимые для замещения синовиальной жидкости, подогреть до температуры тела.
- Необходимо найти и отметить (маркером, бриллиантовой зеленью и др.) ориентиры сустава, сосудисто-нервного пучка, точку пункции.
- Попросить пациента сообщать о своих ощущениях во время пункции, которые могут свидетельствовать о попадании иглы в нерв или препарата в сосудистое русло (наличие парестезии, чувства жара, головокружения, тошноты и др.).
- Во время продвижения иглы в мягких тканях (особенно при пункции тазобедренного, плечевого суставов), подтягивать поршень шприца на себя, для исключения возможности введения препарата в сосудистое русло.
- При введении препарата использовать иглы соответствующего диаметра и длины.
- Перед введением инъекционной иглы необходимо сместить кожу для того, чтобы не образовался прямолинейный канал.
- Для диагностики синовиальную жидкость из полости сустава забирают без предварительной местной анестезии, так как новокаин разрушает хроматин клеточных ядер.

- При попадании в полость сустава необходимо удалить присутствующую в суставе синовиальную жидкость с лечебно-диагностической целью.
- При необходимости промыть сустав и/или ввести в него лекарственный препарат.
- Если у пациента планируется оперативное лечение на данном суставе, последняя инъекция в него должна быть не менее чем за 3 месяца до оперативного лечения (исключение: экстренное оперативное лечение при травмах, гнойном артрите).
- После извлечения иглы необходимо закрыть место инъекции стерильной повязкой на сутки.
- Кратность пункции определяется индивидуально: оцениваются результаты каждой предыдущей процедуры, устанавливаются показания для ее повторения.
- При введении в полость сустава лекарственных средств необходимо учитывать показатели относительной плотности, вязкости и осмотической активности. Применение КГИГ требует медленного введения.
- После проведения манипуляции, особенно на нагрузочном суставе, необходимо обеспечить максимально возможный покой конечности в течение 3-4 часов и исключить любую интенсивную физическую нагрузку или продолжительную весовую нагрузку (такую как бег, теннис, прыжки, подъем тяжёлых предметов) в течение 48 ч.
- В медицинской документации пациента (амбулаторная карта, история болезни) и в регистрационном журнале сделать запись о выполненной процедуре с указанием даты, ФИО пациента (в журнале), локализации инъекции, названия и дозы введенного препарата и подписью врача, выполнившего процедуру. Желательно также указать производителя, серию и срок годности препарата.

4.8 Схемы инъекции композиции гетерогенного имплантируемого геля

- **КГИГ-лайт (light).** Рекомендуемый курс лечения включает три инъекции в полость коленного сустава с интервалом в 2-3 недели. Для достижения максимального эффекта необходимо выполнить все три

инъекции. Максимальная рекомендуемая доза - шесть инъекций в течение шести месяцев с интервалом между курсами не менее 4 недель. Длительность эффекта у пациентов, отвечающих на лечение, обычно составляет как минимум двадцать шесть недель, однако чаще всего эти сроки более продолжительны. Лечение данным типом препарата оказывает воздействие только на пораженный сустав, в который вводится препарат; системного эффекта данная форма гидрогеля не вызывает.

- **КГИГ-медиум** (medium) является имплантом, после инъекции которого достигается долговременное облегчение. После одного курса лечения КГИГ-медиум улучшаются подвижность и функция суставов, а также наступает снижение интенсивности или исчезновение болевого синдрома на срок до 4-6 месяцев и более. Лучший эффект замечен после проведенного курса КГИГ-лайт.
- **КГИГ-лонг** (long) в ряду трех типов биополимерных гетерогенных гидрогелей, имея наиболее высокие вязко-упругие свойства, наибольшее время резорбции и средний размер микрочастиц, эффективен в течение длительного времени сроком до 1 года после однократной инъекции. Однако его применение может вызывать спонтанные боли на введение. Для того чтобы избежать побочного эффекта, необходимо предварительно произвести премедикацию. Желательно применять после полного курса последовательных инъекций КГИГ-медиум и КГИГ-лайт.

5 КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПУНКЦИИ СУСТАВОВ

5.1. Критерии оценки результатов [9-13]

5.1.1. Оценка боли по индексу WOMAC

Индекс \VOM\C	Баллы
<i>Боль или дискомфорт</i>	
Во время ночного отдыха в постели	
Нет или незначительная	0
Только при движениях или в определенном положении	1
Без движений	2

Индекс WOMAC	Баллы
<i>Утренняя скованность или уменьшающаяся в интенсивности боль после подъема с постели</i>	
1 минута или менее	0
От 1 до 15 минут	1
После стояния в течение 30 минут	0 или 1
<i>При движениях</i>	
Нет	0
Только после прохождения определенного расстояния	1
Сразу после начала движения и возрастающая интенсивность при продолжении движений	2
При продолжительном сидении (2 часа)	0 или 1
<i>Максимальное проходимое расстояние (можно идти, несмотря на боль)</i>	
Без ограничений	0
Более 1 км, но с затруднением	1
Около 1 км примерно за 15 мин	2
От 500 до 600 м примерно за 8-15 минут	3
От 300 до 500 м	4
От 100 до 300 м	5
Менее 100 м	6
С одной тростью или костылем	1
С двумя тростями или костылями	2
<i>Повседневная активность*</i>	
Надеть носки, наклонившись вперед	0...2
Поднять некий предмет с пола	0...2
Подняться и спуститься по стандартному лестничному проему	0...2
Сесть в автомобиль и выйти из него	0...2

* Способ оценки: без затруднений - 0, с затруднениями - 1, невозможно - 2.

5.1.2. Мак-Гилловский болевой опросник

Какими словами Вы можете описать свою боль? (сенсорная шкала)	
1	1) пульсирующая, 2) схватывающая, 3) дергающая, 4) стягивающая, 5) колотящая, 6) долбящая
2	подобна: 1) электрическому разряду, 2) удару тока, 3) выстрелу
3	1) колющая, 2) впиивающаяся, 3) буравящая, 4) сверлящая, 5) пробивающая
4	1) острая, 2) режущая, 3) полосующая

5	1) давящая, 2) сжимающая, 3) щемящая, 4) стискивающая, 5) раздавливающая
6	1) тянущая, 2) выкручивающая, 3) вырывающая
7	1) горячая, 2) жгучая, 3) ошпаривающая, 4) палящая
8	1) зудящая, 2) щиплющая, 3) разъедающая, 4) жалящая
9	1) тупая, 2) ноющая, 3) мозжащая, 4) ломящая, 5) раскалывающая
10	1) распирающая, 2) растягивающая, 3) раздирающая, 4) разрывающая
11	1) разлитая, 2) распространяющаяся, 3) проникающая, 4) пронизывающая
12	1) царапающая, 2) саднящая, 3) дерущая, 4) пилящая, 5) грызущая
13	1) немая, 2) сводящая, 3) ледящая
Какое чувство вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику? (аффективная шкала)	
14	1) утомляет, 2) изматывает
15	вызывает чувство: 1) тошноты, 2) удушья
16	вызывает чувство: 1) тревоги, 2) страха, 3) ужаса
17	1) угнетает, 2) раздражает, 3) злит, 4) приводит в ярость, 5) приводит в отчаяние
18	1) обессиливает, 2) ослепляет
19	1) боль-помеха, 2) боль-досада, 3) боль-страдание, 4) боль-мучение, 5) боль-пытка
Как Вы оцениваете свою боль? (эвалюативная шкала)	
20	1) слабая, 2) умеренная, 3) сильная, 4) сильнейшая, 5) невыносимая

5.1.3. Оценка тяжести нарушения функции нижних конечностей

Оценки тяжести нарушения функции нижних конечностей					
Экспертный признак	Оценка нарушения функции нижних конечностей в %				
	0-20	21-40	41-60	61-80	80-100
Передвижение	хромота незначительна	хромота выражена	хромота резко выражена	патологический тип передвижения	ходьба невозможна
Дополнительная опора	отсутствует	трость	две трости	костыли	специальные средства
Выполнение бытовых функций	не ограничено	ограничено незначительно	ограничено	резко затруднено	невозможно

Оценки тяжести нарушения функции нижних конечностей					
Экспертный признак	Оценка нарушения функции нижних конечностей в %				
	0-20	21-40	41-60	61-80	80-100
Самообслуживание	не ограничено	ограничено незначительно	ограничено	резко затруднено	невозможно
Использование общественного транспортом	не ограничено	ограничено незначительно	ограничено	резко затруднено	невозможно
Выполнение профессиональных обязанностей	не ограничено	ограничено незначительно	ограничено	резко затруднено	невозможно

5.1.4. Оценка тяжести и эффективности лечения остеоартроза

Критерии в баллах	Первичный осмотр (баллы)		Дата повторного осмотра (баллы)	
	правый	правый	правый	правый
Боль в суставе: - отсутствует (5) - незначительная, периодическая или при физической нагрузке (4) - периодическая при неблагоприятных факторах (3) - постоянные боли (2) - постоянные, сильные боли с нарушением функции (0)				
Хруст и другие звуки: отсутствуют (5)				
не значительные, безболезненные (4)				
значительные (3)				
Патологическая подвижность: отсутствует (5)				
незначительная (4)				
значительная, более 5 градусов (3)				

Критерии в баллах	Первичный осмотр (баллы)		Дата повторного осмотра (баллы)	
	правый	правый	правый	правый
Нестабильность сустава по ощущениям пациента:				
отсутствует(5)				
компенсированная (4)				
субкомпенсированная (избегает избыточной нагрузки) (3)				
декомпенсированная (дополнительная фиксация) (0)				
Синовит				
отсутствует(5)				
незначительный, периодический (4)				
незначительный, постоянный (2)				
значительный, постоянный (1)				
Ограничение объема движений:				
отсутствует(5)				
до 20% в период обострения (4)				
до 50% в период обострения (3)				
до 20% в период ремиссии (2)				
до 80% в период обострения (1)				
до 50% в период ремиссии (1)				
анкилоз (0)				
Снижение силы мышц:				
отсутствует(5)				
пациент преодолевает значительное сопротивление (4)				
преодолевает вес конечности (3)				
удерживает конечность с посторонней помощью (2)				
не удерживает конечность (1)				
Гипотрофия мышц				
разница окружности отсутствует (5)				
на симметричных участках конечностей до 2 см (4)				
разница более 2 см (2)				

Критерии в баллах	Первичный осмотр (баллы)		Дата повторного осмотра (баллы)	
	правый	правый	правый	правый
Болезненность при пальпации сустава:				
отсутствует (5)				
незначительная(4)				
значительная (двигательная и речевая реакция) (2)				
Искривление оси конечности				
отсутствует (5)				
до 10 градусов (3)				
более 10 градусов (0)				
<i>Рентгенологические симптомы</i>				
Сужение суставной щели				
отсутствует (5)				
до половины нормальной ширины (4)				
более половины ширины (3)				
щель прослеживается в виде нити (2)				
щель прослеживается не везде (1)				
щель не прослеживается (0)				
Состояние мышечков:				
не разрушены (5)				
склероз замыкательной пластинки (4)				
выраженный склероз замыкательных пластинок (3)				
незначительный остеопороз (3)				
склероз, выражен остеопороз (2)				
склероз, выраженный остеопороз, кисты (1)				
разрушение кости (0)				
Деформация сустава:				
отсутствует (5)				
имеются небольшие остеофиты (4)				
выраженные остеофиты (3)				
краевые разрушения мышечков (2)				

Критерии в баллах	Первичный осмотр (баллы)		Дата повторного осмотра (баллы)	
	правый	правый	правый	правый
разрушение мыщелков и их уплощение (1)				
значительные разрушения кости с нарушением оси (0)				
Итого:				

Интерпретация:

- 65 баллов - пациент не имеет клинических и рентгенологических симптомов остеоартроза и может считаться практически здоровым в отношении этого заболевания;
- 61-64 балла - состояние соответствует стадии преартроза
- 60-55 баллов - I (начальная) стадия
- 54-45 баллов - II (компенсированная) стадия
- от 44 до 25 баллов - III (субкомпенсированная) стадия
- менее 24 баллов - IV (декомпенсированная) стадия.

Наличие хотя бы одного рентгенологического признака в 4 балла соответствует I клинко-рентгенологической стадии остеоартроза, 3 балла - II стадии, 1 балл - III стадии, 0 баллов - IV стадии.

5.2. Сроки обследования после окончания схемы.

Дискретное наблюдение не менее 1 раза в 3 месяца в течение первого года после завершения схемы, в последующем - 1 раз в год.

6 ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При введении высокомолекулярных препаратов, в том числе препаратов гиалуринового ряда, возможно повышение числа локальных побочных реакций при повторных курсах введения [14]. Так, по клиническим данным, при первом курсе частота таких реакций составляет 0,8%, при втором - 4,3% и при третьем - 5,4%; большинство реакций бывают незначительными или умеренными и купируются в течение 48 часов. Общая частота нежелательных реакций на введение высокомолекулярных соединений составляет 5,2% (1,2% введений), тяжелые побочные реакции наблюдаются в 0,3%.

По данным ряда авторов, наиболее частой побочной реакцией на введение гиалуроната является боль в месте инъекции, которая наблюдается в 1,2-6,8% случаев.

Самое крупное исследование безопасности высокомолекулярного гиалуроната натрия проведено в Германии, где оценивалась безопасность у 4253 больных ОА КС, которым было выполнено 12 699 инъекций гиалуроната [15]. Локальные побочные эффекты отмечены у 4,2% больных (2,4% инъекций). Наиболее частым побочным эффектом оказался выпот в полость сустава (2,4% больных), за ним следовали припухлость сустава (1,3%), артралгия (1,2%), повышение локальной температуры (0,6%) и эритема в месте инъекции (0,3%). В основном реакции оценивались как незначительные (21,4%) или умеренные (40,3%). Только у одного пациента развилась серьезная побочная реакция с накоплением жидкости в полости сустава. Риск побочных реакций оказался выше у лиц младше 70 лет, с длительным течением остеоартроза, получавших ранее препараты гиалуроната.

Наиболее выраженной местной реакцией на гиалуронат является развитие острого псевдосептического артрита [15-17]. Во Франции проводилась оценка частоты острых псевдосептических локальных реакций на введение гиалуроната, всего было сообщено о 33 случаях таких реакций за 2 месяца лечения препаратами гиалуроната [18]. Наиболее часто реакции возникали на введение высокомолекулярного гилана (79%), однако гилан является и наиболее часто используемым препаратом во Франции. Реакции отмечались как у мужчин, так и у женщин, как при первой (21%), так и при последующих инъекциях. Реакция сопровождалась болью, выпотом (97%), нарушением функции сустава (100%) и лихорадкой (10%). Продолжительность реакции в среднем составила 5 суток, у 93,5% реакция разрешилась без остаточных последствий.

В целом, безопасность вискоэластичных препаратов для внутрисуставного введения следует признать удовлетворительной. **Риск развития локальных реакций на введение составляет не более 4-5%, повышаясь при использовании высокомолекулярных препаратов и повторных введениях.** Серьезные и системные реакции на гиалуронат при введении в коленный сустав крайне редки.

Формальных исследований зависимости результатов внутрисуставных инъекций гиалуроната от квалификации врачей, их выполнявших, не опубликовано. Но есть основания предполагать, что такая зависимость существует. Например, в многоцентровом клиническом испытании в Канаде частота локальных побочных эффектов на гиалуронат оказалась около 1,3% на введение [19]. Несколько позже один из авторов и участников этого исследования опубликовал собственные наблюдения по введению гиалуроната, и частота локальных реакций составила уже около 11% [20]. Такое

расхождение заставляет предположить, что частота побочных реакций при введении гиалуроната может зависеть от особенностей техники введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Л.И. Алексеева и др. - М.: «Литера», 2003. - 507 с.
2. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. В.А. Насоновой. Е.Л. Насонова. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. - 720 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология // Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. - 288 с.
4. *Корж А.А.* Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы в 8 книгах, книга 2-я. - М.: Медицина, 1997. - 247 с.
5. *Севастьянов В.П., Перова Н.В., Немец Е.Л. и др.* Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине. В книге: Биосовместимые материалы (учебное пособие). Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. - М.: Изд-во «МПА», 2011. - С. 237-252.
6. *Sevastianov VI.* Research and development of bioartificial organs and tissues by using biopolymer materials // *J. Guangdong Non-Ferrous Metals.* - 2005.-Vol. 15, №2-3.-P. 53-59.
7. *Sevastianov VI., Lubyako A.A., Perova N. V, Grishin S.AI. etc.* First trial usage of the biodegradable matrix Sphero@GEL in the reconstructive surgery. «Перспективные материалы (специальный выпуск)». - 2007. - Т. 1. - С. 147-152.
8. *Sevastianov VI., Vasilets V.N., Agapov I.I.* Biopolymer implants for high-technology assistance in the field of replacement and regenerative medicine. *Rare metals.* - 2009. - Vol. 28. - P. 84-86.
9. Острый суставной синдром: диагностика и лечение (методическое пособие). В.И. Мазуров, А.М. Ли́ла, А.С. Повзун. - СПб, 2011.
10. Клиническая ревматология (руководство для врачей). Под ред. В.И. Мазурова В.И., 2-е издание. - СПб, 2005. - 520 с.
11. *Котельников Г.П., Ларцев Ю.В.* Остеоартроз. - М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2009. - 208 с.
12. *Куценко С.Н., Войно-Ясенецкая, Полищук Л.П., Митюнин Д.А.* Блокады в травматологии и ортопедии. - Киев: ООО «Книга плюс», 2010. - 112 с.

13. Остеоартроз в общей медицинской практике. Медицинские рекомендации. -М., 2007.
14. *Беленький А.Г., Денисов Л.Н., Панасюк Е.Ю. соавт.* Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил»® для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного, маскированного годичного исследования. Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 6. - П. 49-52.
15. *Waddell D.D., Bricker D.C.* Hy lan G-F 20 reduces the probability of progression to total knee replacement in knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2003; 62 (Suppl. I): FRI0243.
16. *Magilavy D., Polisson R, Murray C.* Acute local reaction to intraarticular HylanG-F 20 (Synvisc): part III JBone Joint Surg Am. - 2003. - 85-A(8). - P.'1618-1619.
17. *McPherson J.M., Polisson R.* Pseudoseptic reactions to Hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. Clin Orthop Relat Res. 2004 (429). P. 349-350.
18. *Roos J., Epaulard O., Juvin R. et al.* Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. Joint Bone Spine. - 2004. - Vol. 71 (4). - P. 352-354.
19. *Maheu E., Bonvarlet J.* Acute pseudo-septic arthritis post hyaluronane (HA) intra-articular (IA) injections. Results of a french survey in rheumatology practice. Ann Rheum Dis. 2003; 62 (Suppl. I): FRI0240.
20. *Adams ME., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al.* Osteoarthritis Cartilage. - 1995. - Vol. 3,- P. 213-225.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ	5
3. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМПОЗИЦИИ ГЕТЕРОГЕННОГО ИМПЛАНТИРУЕМОГО ГЕЛЯ	7
3.1. Показания для введения КГИГ	7
3.2. Противопоказания для введения КГИГ	8
4. МЕТОДИКИ ПУНКЦИИ СУСТАВОВ	9
4.1. Техника пункции тазобедренного сустава	9
4.2. Техника пункции коленного сустава	10
4.3. Техника пункции голеностопного сустава	12
4.4. Техника пункции плечевого сустава	12
4.5. Техника пункции локтевого сустава	13
4.6. Техника пункции лучезапястного сустава	14
4.7. Правила пункции суставов	15
4.8. Схемы инъекции композиции гетерогенного имплантируемого геля	16
5. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПУНКЦИИ СУСТАВОВ	17
5.1. Критерии оценки результатов	17
5.1.1. Оценка боли по индексу WOMAC	17
5.1.2. Мак-Гилловский болевой опросник	18
5.1.3. Оценка тяжести нарушения функции нижних конечностей	19
5.1.4. Оценка тяжести и эффективности лечения остеоартроза	20
5.2. Сроки обследования после операции	23
6. ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ	23
Литература	25

Подписано к печати 26.11.12. Формат 62x94 1/16. Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная. Бумага офсетная. Уел. печ. л. 1,75. Тираж 150 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД №06059 от 16.10.01 г 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504.
тел/факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30 E-mail: triada@stels.tver.ru <http://www.triada.tver.ru>

Заказ № 683.