

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра терапии

**ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ
СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.72-08-031.84:615.032.727/.728(075.9)

ББК 54.181.2я78

Л 73

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 11 от 30.12.2022

Авторы:

Дегтерёва О.В., доцент кафедры терапии БелМАПО, к.м.н., доцент
Штонда М.В., заведующий кафедрой терапии БелМАПО, к.м.н., доцент
Пристром М.С., профессор кафедры терапии БелМАПО, д.м.н., профессор
Воробьева Е.П., доцент кафедры терапии БелМАПО, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Корик В.Е., профессор кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинского института в УО «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор
2-ая кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Л 73

Локальная инъекционная терапия суставной патологии : учеб.-метод. пособие / О. В. Дегтерёва [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2023. – 36 с.

ISBN 978-985-584-873-9

В представленном учебно-методическом пособии отражены современные подходы к локальной инъекционной терапии суставной патологии, подробно освещены группы препаратов для внутрисуставного введения, механизмы их действия, показания и противопоказания для введения, возможные неблагоприятные реакции на введение, особенности применения при различной патологии.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальности «Терапия», повышения квалификации врачей-ревматологов, врачей-хирургов, врачей-травматологов-ортопедов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, иных врачей терапевтического профиля.

УДК 616.72-08-031.84:615.032.727/.728(075.9)

ББК 54.181.2я78

ISBN 978-985-584-873-9

© Дегтерёва О. В. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
2.	ВВЕДЕНИЕ	5
3.	ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА	7
4.	ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОЙ И ПЕРИАРТИКУЛЯРНОЙ ТЕРАПИИ	8
	4.1 ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ	8
	4.2 СТИМУЛЯТОРЫ РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	15
	4.3 ГИАЛУРОНАНЫ	16
	4.4 PRP-ТЕРАПИЯ	23
5.	ЛИТЕРАТУРА	29
6.	ПРИЛОЖЕНИЕ	35

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГК	Гиалуроновая кислота
ГКС	Глюкокортикостероиды
ESCEO	Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата
ИЛ	Интерлейкин
Мв	Молекулярная масса (Дальтон)
МРП	Микрореакция на сифилис
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
PRP	Platelet Rich Plasma - обогащенная тромбоцитами плазма
РА	Ревматоидный артрит
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	Ультразвуковое исследование

2. ВВЕДЕНИЕ

«Non scholae, sed vitae discimus».

Мы учимся не для школы, а для жизни.

Внутрисуставная и периартикулярная инъекционная терапия была всегда привлекательна для врачей и пациентов, так как позволяла в большинстве случаев добиться незамедлительных положительных результатов. При применении этой методики значимо увеличивается интенсивность воздействия непосредственно на проблемную зону, достигается оптимальная лечебная концентрация лекарственного препарата в пораженном органе, проводится лечение именно тех суставов, нарушение функции которых служит причиной потери трудоспособности, значительно улучшается качество жизни пациента.

Неспецифические дегенеративно-дистрофические и воспалительные заболевания крупных суставов в последние десятилетия приобрели характер пандемии в человеческой популяции. Из-за роста расходов на хирургическое лечение затраты на реабилитацию этой нозологической группы стали сопоставимы с таковыми для больных сердечно-сосудистого профиля. Эти обстоятельства обуславливают актуальность ранней и эффективной консервативной терапии.

Еще недавно в арсенале врача была только одна группа препаратов для внутрисуставного введения – глюкокортикостероиды, для применения которых есть практически одно показание – выраженный воспалительный процесс в суставе. В настоящее время мы имеем гиалуронаны, плазму, обогащенную тромбоцитами, стимуляторы репарации тканей природного происхождения, что значительно расширяет возможности локальной инъекционной терапии, но и ставит задачи перед врачом по выбору препарата и дифференцированному подходу к лечению пациента. «Medicamenta heroica in manu imperiti sunt, ut gladius in dextra furiosi» – сильнодействующее средство в руке неопытного, как меч в правой руке безумного.

За последние годы мировой опыт практического применения внутрисуставных инъекций дополнился результатами высококачественных клинических исследований, что позволило более четко сформулировать показания и противопоказания к лечению, определить рациональную частоту внутрисуставных инъекций. Обновленная информация по этой проблеме нашла отражение в данном издании.

Целью настоящего методического пособия является обобщение современных данных о преимуществах метода, его показаний и противопоказаний, условий проведения, возможных осложнений терапии.

Выполнен подробный разбор всех групп препаратов для внутрисуставной и периартикулярной терапии не только по общим позициям, изложенным в инструкции к препаратам, но заострено внимание на нюансах индивидуального подхода и применения вышеуказанных групп, исходя из литературных источников и накопленного собственного опыта.

Мы надеемся, что предлагаемое методическое пособие позволит начинающему врачу представить себе состояние вопроса на сегодняшний день, а уже практикующему – соотнести свой опыт с общепринятым.

3. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА

Внутрисуставная и периартикулярная инъекционная терапия – это метод воздействия на патологический процесс, позволяющий в большинстве случаев добиться незамедлительных положительных результатов. При ряде ревматических заболеваний пусковым механизмом, эпицентром и конечным инвалидизирующим субстратом является сустав, локальная терапия которого становится патогенетически обоснованной и клинически значимой.

Достоинства метода заключаются в том, что значимо увеличивается интенсивность воздействия непосредственно на проблемную зону; достигается оптимальная лечебная концентрация лекарственного препарата в пораженном органе, что уменьшает потребность в системно назначаемых фармакологических средствах, при этом снижается токсическое действие медикаментозных препаратов на организм; проводится лечение именно тех суставов, нарушение функции которых служит причиной потери трудоспособности; значительно улучшается качество жизни при непосредственном воздействии на пораженные суставы; локальная терапия не исключает, а часто проводится в сочетании с системным лечением.

Основными требованиями к проведению внутрисуставной и периартикулярной инъекционной терапии является наличие подготовленного персонала, владеющего теоретическими и практическими навыками артроцентеза; наличие отдельного процедурного кабинета, соответствующего по своим характеристикам чистой перевязочной; строжайшее соблюдение асептики при непосредственном проведении процедуры; строгий подход к выбору препарата с учетом не только показаний, но и противопоказаний, оценке возможных побочных эффектов, особенно при наличии коморбидности; четкое соблюдение рекомендаций производителя по дозе, частоте, кратности введения, возможности периартикулярного или строго интраартикулярного введения, изложенных в инструкции к препарату; письменное согласие пациента на сложное медицинское вмешательство (приложение к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 15.04.2021 № 36, см. приложение).

Возможные осложнения:

1. Инфицирование сустава;
2. Введение лекарственного вещества периартикулярно (при отсутствии разрешения в инструкции);
3. Гемартроз;
4. Травматическое повреждение хряща;
5. Гематома мягких тканей параартикулярных областей.

Ультразвуковая навигация в процессе манипуляции значительно уменьшает вероятность последних, так как позволяет достаточно четко дифференцировать суставные структуры.

Оценка эффективности внутрисуставной терапии осуществляется с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки динамики болевого синдрома, проведением клинического осмотра (жалобы, анамнез, объективный осмотр, локальный статус, функциональные пробы), лабораторной диагностики (при воспалительном синдроме – СОЭ, СРБ), а также инструментальной диагностики (УЗИ, рентгенография, МРТ в динамике).

4. ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОЙ И ПЕРИАРТИКУЛЯРНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

4.1 ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ГКС) ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Впервые ГКС внутрисуставно (10 мл гидрокортизона в коленный сустав) ввел Ю. Торн (Y.W. Thorn) в Бостоне в 1950 году, но при этом приписал наблюдавшуюся положительную реакцию общему резорбтивному действию и не стал вести дальнейших исследований в этом направлении. Дж. Холландер (J.L. Hollander) в 1951 году в Филадельфии вводил гидрокортизона ацетат по 25-37 мг в полости коленных суставов пациентам с ревматоидным артритом и остеоартритом. В первые 24 часа в 90% случаев был получен четкий положительный эффект, который держался в среднем около 8 дней. В 1961 году Дж. Холландер (J.L. Hollander) с соавторами, проанализировав результаты более чем 100 тыс. внутрисуставных и околосуставных введений ГКС, проведенных у 4 тыс. пациентов, подтвердили противовоспалительный и анальгетический эффект локальной терапии и безопасность повторных инъекций препаратов.

В дальнейшем в исследованиях с помощью МРТ было показано, что при РА клиническая эффективность внутрисуставного введения ГКС ассоциируется с уменьшением признаков воспаления. Кроме того, недавние исследования показали, что внутрисуставное введение способствует замедлению костной деструкции по данным рентгенографии у больных с ранним РА в отличие от перорального приема ГКС.

В настоящее время эффективность локальной терапии ГКС, позволяющей в большинстве случаев добиться незамедлительных

положительных результатов, не вызывает сомнений и не нуждается в широкой пропаганде.

Механизм действия. Основной – противовоспалительный. ГКС путем регуляции транскрипции и трансляции генов подавляют синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), индуцируют синтез липокортина – ингибитора активности фосфолипазы А2. Есть и негеномные эффекты ГКС: стабилизация клеточных мембран и мембранных органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, угнетение пролиферации лимфоцитов, подавление активности нейтрофилов, функциональной активности фибробластов и эндотелиоцитов. При внутрисуставном введении суспензий нерастворимых солей ГКС микрокристаллические частицы фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, таким образом реализуется противовоспалительное действие на более глубоко расположенные ткани.

Основные показания:

1. Неинфекционные артриты (ревматоидный артрит, группа спондилоартритов, острые микрокристаллические артриты, артриты при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах) при наличии явных признаков воспаления с выраженным экссудативным компонентом и неэффективности НПВС;
2. Выраженные синовиты на фоне остеоартрита;
3. Посттравматические и постоперационные серозные артриты (синовиты);
4. Периартриты, тендовагиниты, бурситы;
5. Наличие противопоказаний к общей гормонотерапии у пациента с артритом;
6. Необходимость снижения дозы или отмены перорально применяемых стероидов;
7. Облегчение программ реабилитации у пациентов с артритом.

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

Внутрисуставное введение пролонгированных ГКС оправдано при моно- или олигоартрите через 1-2 недели неэффективного применения НПВС, так как риск отрицательного агрессивного влияния воспалительной

синовиальной жидкости на внутрисуставные структуры, хрящ, значительно превосходит гипотетический вред от процедуры.

Общие противопоказания:

1. Септическое состояние (бактериемия) и острые вирусные заболевания;
2. Инфицирование кожи и подкожных тканей в зоне инъекции;
3. Выраженные гипокоагуляционные нарушения гомеостаза (эндогенные или связанные с приемом антикоагулянтов);
4. Индивидуальная непереносимость препаратов.

Основные противопоказания:

1. Инфекционные артриты (гнойный, гонококковый, туберкулезный, вызванные другими видами бактерий, а также грибковый) артриты;
2. Гемартрозы (гемофилия, пигментный виллонодулярный синовит, опухоли, травмы);
3. Внутрисуставные переломы;
4. Остеохондропатии;
5. Остеоартрит без синовита;
6. Асептический некроз;
7. Хронические артриты в далеко зашедших стадиях с выраженными остеохондродеструктивными изменениями (выраженный остеопороз или остеолитиз костей, образующих сустав, преобладание фиброзно-склеротических процессов);
8. Синдром гипермобильности суставов (противопоказаны частые инъекции);
9. Отсутствие эффекта от предыдущего введения.

Коморбидность пациента определяет **относительные противопоказания:**

1. Туберкулез;
2. Гнойные инфекции любой локализации;
3. Язвенные поражения пищеварительного тракта;
4. Сахарный диабет;
5. Артериальная гипертензия;
6. Выраженное ожирение;
7. Почечная недостаточность;
8. Системный остеопороз;
9. Психические заболевания.

Следует избегать внутрисуставного введения пролонгированных ГКС у пациентов с неустановленным диагнозом в связи с маскированием клинической картины и отсрочкой постановки правильного диагноза и назначения адекватной базисной терапии.

Противопоказано введение пролонгированных ГКС непосредственно в ткань сухожилий в связи с опасностью их разрыва.

Местные неблагоприятные реакции при проведении внутрисуставных инъекций ГКС:

1. Микрористаллические артриты (5–15%);

Обострение воспалительного процесса через 6–12 часов после инъекции. Связано с развитием фагоцитоза кристаллов ГКС лейкоцитами синовиальной жидкости (аналогия – острый приступ подагры).

2. Инфицирование полости сустава с последующим развитием септического артрита;

3. Неэффективность внутрисуставной ГКС-терапии вследствие резистентности тканей сустава к глюкокортикоидам (1–10%);

В основе механизма лежит недостаток глюкокортикоидных рецепторов в воспаленной синовиальной ткани.

4. Гемартроз;

5. Остеопороз и костно-хрящевая деструкция (асептический некроз кости);

Анализ результатов длительного лечения пациентов с использованием ГКС внутрисуставно наряду с хорошим клиническим эффектом демонстрирует быстрое прогрессирование остеопороза у 16% пациентов, эрозирование суставного хряща у 4% и увеличение костной деструкции суставных поверхностей у 3% пациентов.

6. Подкожная атрофия в области инъекции;

*Возникает при попадании лекарства во внеартикулярные ткани и отмечается преимущественно после инъекций глюкокортикоидов в мелкие суставы: височно-нижнечелюстные, межфаланговые суставы кисти, пястно-фаланговые суставы. Описаны кожные атрофии после инъекций в локтевой и коленный суставы. Особенно часто наблюдается при применении **триамсинолона**.*

7. Линейная гипопигментация с проксимальным распространением от сустава;

8. Околосуставная кальцификация;

Может присоединяться к атрофии кожи над суставами.

9. Тканевые гранулематозные реакции (редко);

Неинфекционная гранулема вокруг инородных тел - кристаллов ГКС – за счет стимуляции системы моноцитарных фагоцитов, созревания и

трансформации макрофагов, и стойкости раздражителя по отношению к фагоцитам.

10. Разрывы связок и сухожилий;
11. Патологические переломы костей.

Системные неблагоприятные реакции при проведении внутрисуставных инъекций ГКС:

1. Колебания артериального давления;
2. Гипергликемия;
3. Гиперемия лица;
4. Мышечная слабость;
5. Головная боль;
6. Головокружение;
7. Изменение настроения;
8. Нарушение менструального цикла;
9. Анафилактические реакции (крайне редко);
10. Ангионевротический отек (крайне редко).

Таблица № 1.

Сравнительная характеристика ГКС для внутрисуставного введения

Препараты	Активное вещество	Экви-валентная доза, мг	Глюко-кортикоидная активность	Минерало-кортикоидная активность	Длительность эффекта при внутрисуставном введении
Короткого действия					
Гидрокортизон 25 мг/1 мл	Гидрокортизона ацетат	20	1	1	1–1,5 недели
Средней продолжительности действия					
Депон-медрол 40 мг/1 мл	Метилпреднизолон	4	5	0,5	До 2 недель
Длительного действия					
Кеналог 40 мг/1 мл	Триамсинолон	4	5	–	До 3–4 недель
Дексаметазон 4 мг/1 мл	Дексаметазона натрия фосфат	0,75	30	–	До 3–4 недель
Рибоспан 5мг+2мг/1 мл	Бетаметазона дипропионат+	0,75	30	–	До 4–6 недель
Бетаспан®	Бетаметазона				
Депон	динатрия				
Дипроспан	фосфат				

Выбор препарата зависит от выраженности воспалительного и болевого синдромов, степени хронизации процесса, продолжительности эффекта после введения.

Клинические особенности применения препаратов ГКС

Гидрокортизона ацетат (суспензия для инъекций 2,5% 2 мл) обладает самым слабым, по сравнению с другими, противовоспалительным и обезболивающим действием длительностью до 1–1,5 недели. Нередко вызывает кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление. Не имеет местно-дистрофического эффекта. Применяется редко при умеренно и слабо выраженных артритах, вторичных синовитах, бурситах и околосуставных процессах.

Метилпреднизолон (суспензия для инъекций 40 мг/1 мл) обладает умеренным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, длительность действия до 2 недель. Может вызвать через 1–3 часа после введения кратковременное локальное микрокристаллическое воспаление сустава. Не оказывает местно-дистрофического эффекта, может применяться повторно как периартикулярно, так и внутрь сустава. Чаще используется при умеренно выраженном местном воспалительном процессе.

Триамсинолон (суспензия для инъекций 40 мг/1 мл) обладает длительностью действия до 3–4 недель. Может вызывать через 6–12 часов после инъекции кратковременное микрокристаллическое воспаление сустава (необходимо предупредить пациента). Способен оказывать ***выраженное местно-дистрофическое действие*** вплоть до развития локализованной атрофии кожи, сухожилий, нервных стволов при повторных введениях. В связи с этим препарат **не показан** для введения в околосуставные мягкие ткани (при периартритах) и не рекомендуется для повторного введения в суставы кистей (во избежание нежелательного косметического эффекта – кожной атрофии), особенно у детей и женщин.

Дексаметазон (раствор для инъекций 4 мг/1 мл) применяют для внутрисуставного, периартикулярного введения. Для введения в сустав рекомендуемые дозы составляют от 0,4 мг до 4 мг. Доза зависит от размера пораженного сустава: крупные суставы 2–4 мг; мелкие суставы 0,8–1 мг. В случае, если необходимо повторное введение, оно возможно не ранее чем через 3–4 недели. Введение в один и тот же сустав может быть выполнено три или четыре раза в течение всей жизни. Более частое внутрисуставное введение может повредить суставной хрящ и вызвать некроз кости. Доза дексаметазона, которая вводится в синовиальную сумку, обычно составляет 2–3 мг, в оболочку сухожилия – 0,4–1 мг. Дексаметазон можно одновременно

вводить не более чем в два места повреждения. Дозы для введения в мягкие ткани (вокруг сустава) составляют 2–6 мг. Длительное применение не рекомендуется в связи с опасностью серьезных побочных эффектов (прежде всего угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения обменных процессов, психостимулирующего действия).

Бетаметазон (суспензия для инъекций 5 мг+2 мг/1 мл) обладает быстрым (через 1–3 часа после введения) и пролонгированным противовоспалительным и обезболивающим эффектом (до 4–6 недель). В отличие от всех остальных препаратов этого класса, он не оказывает местных микрокристаллических реакций и, что особенно важно, местно-дистрофического действия. Предпочтительнее использовать при выраженном локальном воспалении и боли преимущественно у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями.

Доза препарата (содержимое одной ампулы или флакона соответствует 1 дозе) зависит от размера сустава:

- в крупный сустав (коленный, плечевой) вводится 1 целая доза;
- в средние суставы (локтевые, голеностопные, лучезапястные) вводится не более 1/2 дозы препарата;
- в мелкие суставы (височно-нижнечелюстной, межфаланговые, пястно- и плюснефаланговые) вводится 1/4–1/5 дозы (по 0,2–0,3 мл препарата).

Непосредственно перед введением все препараты (кроме гидрокортизона) обычно разводятся стерильным физиологическим раствором или анестетиком (лидокаин, новокаин) 3–5 мл для крупного и среднего сустава, 1 мл для мелких суставов.

Инъекции ГКС в область тазобедренного сустава должны проводиться только при наличии абсолютных показаний, так как манипуляции в этой зоне могут спровоцировать асептический некроз головки бедренной кости.

Вопрос о необходимости **повторных инъекций** должен решаться индивидуально. ***Назначение инъекционных ГКС внутри- или периартикулярно в виде «курса» недопустимо!***

Внутрисуставная инъекция пролонгированных ГКС обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект, при правильно спланированной тактике лечения этот срок совпадает с развитием противовоспалительного действия ряда базисных препаратов. Необоснованно частое введение ГКС может приводить к развитию стероидной зависимости, прогрессированию вторичного остеоартроза,

асептическому некрозу, остеопорозу и снижать функциональную способность пациента.

Промежуток между повторными инъекциями *длительно действующих* препаратов в один и тот же сустав должен быть не менее 1–2 месяцев, лучше 2-3 месяца, *среднедействующих* 2–3 недели, *короткодействующих* 5–7 дней, всего не более 3 раз в год. Введение в разные суставы необходимо осуществлять с интервалом не менее чем 7–14 дней.

4.2 СТИМУЛЯТОРЫ РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (Алфлутоп) – хондропротектор, содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды (Мв до 50 000 дальтон), гиалуроновую кислоту, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

Клинико-фармакологические эффекты:

1. хондропротективный;
2. противовоспалительный;
3. анальгетический;
4. гастропротективный;
5. антиоксидантный.

Механизм действия: Препарат стимулирует синтез макромолекул матрикса, предотвращает разрушение макромолекулярных структур здоровых тканей, восстанавливает нормальный уровень гидратации суставного хряща, его устойчивость к нагрузке, угнетает активность гиалуронидазы и нормализует уровень гиалуроновой кислоты за счет стимуляции ее биосинтеза, восстанавливает вискозаплементацию синовиальной жидкости.

Основные показания для локальной терапии:

1. дегенеративные заболевания, травматическое повреждение связочного аппарата, сухожилий;
2. спондилоартроз;
3. первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (гонартроз, артроз мелких суставов, коксартроз) 1–2 стадии.

Основные противопоказания:

1. повышенная чувствительность к компонентам препарата;
2. беременность, период лактации (грудного вскармливания);

3. возраст до 18 лет (из-за отсутствия клинических данных у этой категории пациентов).

Местные неблагоприятные реакции при введении:

1. Преходящее усиление болевого синдрома (при внутрисуставном введении);
2. Редко: зудящий дерматит, покраснение кожи, ощущение жжения в месте введения препарата, кратковременные миалгии.

Системные неблагоприятные реакции: Очень редко – анафилактические реакции.

Применение: вводят во влагалище сухожилий, внутрисуставно, или периартикулярно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3–4 дня. Курс лечения 5–6 инъекций в каждый сустав. Возможно сочетание с внутримышечным введением. Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев после консультации врача.

При 3–4 стадиях остеоартрита показывает низкую эффективность, применение нецелесообразно.

4.3 ГИАЛУРОНАНЫ

Термин «гиалуроновая кислота» предложили впервые К. Майер и Дж. Палмер в 1934 г. для описания гликозаминогликана, выделенного из стекловидного тела глаза. ГК является одним из главных полимерных компонентов межклеточного матрикса многих тканей позвоночных, хотя не так давно было доказано, что полисахарид может иметь и внутриклеточную локализацию. В соединительной ткани ГК формирует относительно мало плотный, но сильно гидратированный матрикс, позволяющий клеткам делиться, мигрировать, в том числе и в процессах эмбрионального морфогенеза. Содержание ГК в различных тканях человека в норме существенно варьирует: от 0,01–0,1 мкг/мл в сыворотке крови человека и 0,2–50 мкг/мл в лимфе до 100 мкг/г в эпидермисе и 200–500 мкг/г в дерме. Наибольшая концентрация ГК обнаруживается в стекловидном теле глаза, в синовиальной жидкости (до 3600 мкг/мл) и пупочном канатике новорожденных, где она выполняет, в первую очередь, структурную и защитную функции.

В хрящевой ткани ГК выполняет функцию структурного элемента матрикса, формируя центр связывания для агрекана – большого хондроитинсульфатпротеогликана, который удерживается в матриксе в состоянии

макромолекулярного конгломерата благодаря специфическим взаимодействиям ГК и белков. Данные агрегаты имеют колоссальную молекулярную массу до 100 МДа и встроены в коллагеновый каркас. В синовиальной жидкости высокая концентрация ГК большой молекулярной массы обеспечивает необходимую смазку для подвижных частей сустава и служит амортизатором, уменьшая трение между двигающимися костями и износ сустава. При воспалительных заболеваниях (остеоартрит, ревматоидный артрит) высокомолекулярная ГК разрушается, как предполагают, под действием кислородных радикалов, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости и ведет к ослаблению функции амортизатора и смазки. Это ухудшает движение сустава, которое сопровождается болью.

Хотя изначально полагали, что ГК выполняет главным образом роль инертного матрикса, заполняющего соединительную ткань, последующее обнаружение и изучение белков, связывающихся с ГК, специфических рецепторов ГК продемонстрировало способность полисахарида проявлять другие биофункциональные активности. Как показано в последнее время, ГК играет важную роль в эмбриогенезе, передаче сигналов и клеточной подвижности, а также связана с развитием опухолевых процессов, инвазией трансформированных клеток в окружающие ткани и метастазированием.

Более того, несмотря на свою регулярную и простую первичную структуру, ГК имеет очень широкий спектр часто взаимопротивоположных биологических функций в зависимости от размера молекулы. ГК высокой молекулярной массы, такой как у ГК матрикса (более 1 МДа), является структурой, заполняющей межклеточное пространство, проявляет антиангиогенные и иммуносупрессорные свойства. В ходе разнообразных физиологических и патологических процессов, например, повреждения ткани, воспаления, метастазирования могут возникать и накапливаться фрагменты ГК малой и средней молекулярной массы. ГК со средней молекулярной массой 250 кДа инициировала экспрессию генов в макрофагах и эозинофилах, активирующихся в ходе нормального воспалительного процесса, тогда как высокомолекулярная ГК не обладала такими свойствами. Гликозаминогликан небольшого размера, состоящий из 25–50 дисахаридов, проявляет иммуностимулирующие, ускоряющие развитие воспалительного процесса, и сильные ангиогенные свойства и вызывает экспрессию генов воспаления в дендритных клетках.

Таким образом, функции ГК у позвоночных весьма обширны. Иногда важная механическая или структурная роль очевидна, например, в случае синовиальной жидкости, хрящевой ткани, стекловидного тела глаза или

пупочного канатика. Однако многие функции еще предстоит выяснить. ГК – довольно древняя молекула, у нее было достаточно времени развить различные функции по мере возрастания сложности биосферы.

Препараты гиалуронана:

1. препараты гиалуроновой кислоты (ГК, натрия гиалуронат) – содержат длинные несulfатированные прямые полимерные цепи из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты различной длины с молекулярной массой до 5000 кДа и образующие в физиологических растворителях петли случайной формы;
2. гиланы – содержат перекрестно сшитые молекулы гиалуронана со свободными карбоксильными и N-ацетиловыми группами, плохо растворимы в воде, молекулярный вес более 5000 кДа.

Механизм действия: участвует в различных клеточных процессах (дифференцировка клеток, пролиферация, смягчает гипертрофию синовиальной оболочки и увеличивает количество синовиальных фибробластоподобных клеток при одновременном уменьшении количества макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов); выполняет физиологические функции (смазка, гидратационный баланс); обладает уникальными реологическими свойствами; является составной частью суставного хряща; снижает механочувствительность болевых рецепторов; уменьшает боль при остеоартрите за счет снижения синтеза простагландина E2 и брадикинина; обладает противовоспалительным действием за счет снижения активности провоспалительных медиаторов, продуцирующих нейропептиды, высвобождаемые активированными синовиальными клетками, ингибирует активность матриксных металлопротеиназ и агреканиз, которые, участвуют в деградациии хряща в результате их индукции провоспалительными цитокинами (ИЛ-1); подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и протеолитических ферментов в синовиальной жидкости; выполняет репаративную функцию за счет прямого влияния на хондроциты или синовиоциты, продукцию трансформирующего фактора роста (Transforming growth factor beta, TGF- β), основного фибробластного фактора роста (Fibroblast growth factors, FGF), инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like growth factor, IGF); модифицирует структурное повреждение суставов и скорость прогрессирования ОА в дополнение к симптом-модифицирующему эффекту. Гистологические данные подтвердили, что ГК предотвращает деградацию хряща и может способствовать его регенерации.

Внутрисуставные инъекции ГК замедляют сужение суставного пространства, визуализируемое рентгенологически, и останавливают прогрессирование дегенерации хряща, выявляемое при последующей артроскопии.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) отмечает безопасность инъекций ГК, более длительное облегчение боли по сравнению с ГКС, низкий риск псевдосептических реакций, рекомендует в качестве хорошей альтернативы пероральным НПВС для пациентов, подверженных риску нежелательных явлений.

Таблица № 2.

Сравнительная таблица свойств гиалуронанов в зависимости от массы молекулы

Свойства	Низко-молекулярные гиалуронаны	Средне-молекулярные гиалуронаны	Высоко-молекулярные гиалуронаны
Молекулярная масса, Мв, кДа	500–1000	1000–3000	>3000
Возможность периартикулярного введения	Разрешено периартикулярно	Строго внутрисуставное	Строго внутрисуставное
Период полураспада, T _{1/2}	30 часов	50 часов	До 792 часа
Время пребывания в синовиальной жидкости	120 часов/5 дней	148 часов/7 дней	720 часов/30 дней и более
Проникновение через синовиальную мембрану	75–80%	20%	0,1%
Влияние на кровообращение в подлежащей кости	Улучшают	Не ухудшают	Могут ухудшить
Альгетический эффект	+++	+++	+
Защитный эффект при потере хряща	+++	+++	-/+
Подавление пролиферации синовиальных клеток	++	++	+
Подавление активации системы простагландина E ₂ и арахидоновой кислоты	+++	+++	+
Стимуляция синтеза эндогенных гиалуронатов	+++	+++	-/+

Свойства	Низко-молекулярные гиалуронаны	Средне-молекулярные гиалуронаны	Высоко-молекулярные гиалуронаны
Подавление ферментативной деградации хряща	++	++	-/+
Подавление апоптоза	+	+	+
(-) отсутствие заметного эффекта; (+) наличие слабого эффекта; (++) средний по силе эффект; (+++) заметный эффект			

Таблица № 3.

Таблица препаратов ГК для внутрисуставного введения, зарегистрированных в РБ (2022 г.)

Торговое название	Состав	Молекулярная масса, Мв, кДа	Концентрация	Количество ГК
<i>Низкомолекулярная ГК</i>				
Гиалган	Натрия гиалуронат	500–730	1% 2 мл	20 мг
Гиал-ин	Натрия гиалуронат	500–730	1% 2,5 мл	25 мг
Гилартен	Натрия гиалуронат	1000–2000	2% 2 мл	40 мг
<i>Среднемолекулярная ГК</i>				
Синовиа-ван	Натрия гиалуронат	1000–1200	1% 2 мл	20 мг
Остенил	Натрия гиалуронат	1000–2000	1% 2 мл	20 мг
Go-on	Натрия гиалуронат	800–1400	1% 2,5 мл	25 мг
Атри инж	Натрия гиалуронат	1400	1% 2,5 мл	25 мг
Хиалубрикс	Натрия гиалуронат	1500–2000	1,5% 2 мл	30 мг
Гиалон	Натрия гиалуронат	2000	1,5% 4 мл	60 мг
Гиал-син	Натрия гиалуронат	2000	1% 2 мл	20 мг
Гиларт	Натрия гиалуронат	2900	1,5% 2 мл	30 мг
Гиал-син пролонг	Натрия гиалуронат	2000	2% 2 мл	40 мг
Остенил-плюс	Натрия гиалуронат Маннитол	2000	2% 2 мл	40 мг
<i>Высокомолекулярная ГК</i>				
Гиларт-форте	Натрия гиалуронат Хондроитина сульфат	>3000	2% 3 мл	60 мг 90 мг
Комбигилан	Натрия гиалуронат Хондроитина сульфат N-ацетилглюкозамин	>3000		36 мг 67,5 мг 67,5 мг
Гиал-син пролонг плюс	Натрия гиалуронат	>3000	2% 3 мл	60 мг
Армавискон плюс	Натрия гиалуронат	>3000	1,5% 2 мл	30 мг
Армавискон форте	Натрия гиалуронат	>3000	2,3% 3 мл	69 мг

ГК обладает различными физическими и биологическими свойствами в зависимости от молекулярной массы (Таблица № 2).

Показания к назначению низкомолекулярного гиалуроната натрия:

1. Остеоартрит крупных и средних суставов 1–2 стадии;
2. Остеоартрит мелких суставов (кисти, стопы, височно-нижнечелюстной сустав);
3. Спондилоартроз (фасеточные суставы);
4. Дегенеративные и посттравматические изменения менисков;
5. Дегенеративные и посттравматические изменения связочного аппарата суставов;
6. Дегенеративные и посттравматические изменения ротаторной манжеты плеча;
7. Патология карпального канала;
8. Остеонекроз различных локализаций.

Основные противопоказания: синовит (при остеоартрите с синовитом допустима эвакуация жидкости перед введением); тяжелые заболевания печени; инфекции или повреждение кожного покрова в области инъекции; повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность к птичьим протеинам (для препаратов, полученных из петушиных гребней); не следует назначать при беременности, в период лактации (грудного вскармливания) и детям в связи с отсутствием клинических данных о применении у данной категории пациентов.

Местные неблагоприятные реакции при введении: возможно – умеренная транзиторная болезненность, отек, увеличение содержания экссудата в полости сустава, повышение температуры и покраснение в области инъекции. Эти реакции носят преходящий характер и обычно исчезают через 24 ч (при возникновении указанных симптомов рекомендуется разгрузить пораженный сустав и приложить лед).

Системные неблагоприятные реакции: Очень редко – аллергические реакции, в единичных случаях – зуд, сыпь, крапивница, анафилактические реакции.

Применение: препараты вводят как *внутрисуставно, так и периартикулярно* с кратностью введения 1 раз в 7–10 дней. Курсы можно повторять 1 раз в 6–12 месяцев. Оптимальная курсовая доза подбирается индивидуально.

Показания к назначению средномолекулярного гиалуроната натрия:

1. Остеоартрит крупных и средних суставов 2–4 стадии;
2. Молодые пациенты с остеоартритом 1–2 стадии;

3. Коморбидные пациенты с остеоартритом и противопоказаниями к назначению НПВС (сердечно-сосудистые заболевания, нестабильная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, тяжелое и среднетяжелое течение сахарного диабета и т.д.);
4. Пациенты с остеоартритом и наличием противопоказаний или непереносимостью базисных препаратов для лечения остеоартрита (хондропротекторы);
5. При противопоказаниях к эндопротезированию;
6. При слишком молодом возрасте для эндопротезирования;
7. Остеонекроз, развившийся на фоне остеоартрита сустава (ГК с молекулярной массой до 2000 кДа).

Основные противопоказания: смотри выше (для низкомолекулярного гиалуроната натрия).

Местные неблагоприятные реакции при введении: смотри выше (для низкомолекулярного гиалуроната натрия).

Применение: препараты вводятся *строго внутрисуставно* с кратностью введения 1 раз в 7–10 дней. Курсы можно повторять 1 раз в 6–12 месяцев. Оптимальная курсовая доза подбирается индивидуально в зависимости от объема сустава и стадии остеоартрита:

- Тазобедренный сустав – 60–120 мг/курс;
- Коленный сустав – 60–120 мг/курс;
- Плечевой сустав – 30–60 мг/курс;
- Голеностопный сустав – 20–60 мг/курс;
- 1-й ПФС кисти, височно-нижнечелюстной сустав – 10 мг/курс.

Показания к назначению высокомолекулярного гиалуроната натрия: Остеоартрит коленных и тазобедренных суставов 2–4 стадии.

Основные противопоказания: смотри выше (для низкомолекулярного гиалуроната натрия); остеоартрит после перенесенного остеонекроза (ввиду опасности рецидива остеонекроза).

Местные неблагоприятные реакции при введении: асептическое воспаление сустава; остеонекроз костей, образующих сустав.

Применение: препараты вводятся *строго внутрисуставно*, однократно. Курс 1 раз в 6–12 месяцев, согласно инструкции.

ВВ! Обязательным условием безопасности и получения максимального эффекта от терапии средне- и высокомолекулярным гиалуронатом является *строго внутрисуставное* введение!!!

Использование ультразвука в качестве визуализирующей методики позволяет оценить ход процедуры, предупредить возникновение осложнений. При отсутствии ультразвукового мониторинга до 30% внутрисуставных пункций заканчиваются неудачно – без эффективной аспирации или с неправильным введением препарата в околосуставные ткани, повышается риск травматизации сосудисто-нервных образований.

Достоинства метода внутрисуставного введения препаратов гиалуронана: сохранение нужной концентрации препарата в целевом суставе определенное время; быстрый эффект и длительный период последствия; выраженное уменьшение болевого синдрома уже после 2–3-й инъекции; увеличение объема движения в суставе; уменьшение дозы и кратности приема НПВС; увеличение двигательной активности пациента, расширение возможности самообслуживания; улучшение психологического статуса пациента; безопасность применения.

4.4 PRP (PLATELET RICH PLASMA) - ТЕРАПИЯ.

PRP-терапия – лечение плазмой, обогащенной тромбоцитами, один из методов биологической регенеративной терапии. Может использоваться как **аутологичная** обогащенная тромбоцитами плазма, которая позволяет достигать лечебного эффекта с помощью собственных естественных возможностей организма пациента, так и препараты **аллогенной** обогащенной тромбоцитами плазмы (донорской).

Наибольший опыт применения для внутрисуставной и периартикулярной инъекционной терапии ревматических заболеваний имеется по аутологичной плазме.

PRP (аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма) – это взвесь тромбоцитов, содержащаяся в повышенной концентрации в единице объема плазмы крови человека (до 1 000 000 мкл). Концентрация тромбоцитов и факторов роста в PRP увеличена в 3–5 раз по сравнению с нативной плазмой. **Механизм действия:** в тромбоцитах представлено более 1500 оригинальных белков, что придает этим клеткам уникальные возможности для влияния на различные физиологические и репаративные процессы в тканях. Наряду с 7 известными факторами роста (трансформирующий фактор роста β – TGF- β , тромбоцитарный фактор роста – PDGF, инсулиноподобный фактор роста – IGF-I, IGF-II, фактор роста фибробластов – FGF, эпидермальный фактор роста – EGF, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, фактор роста эндотелиальных клеток – ESGF), находящихся в α -гранулах, тромбоциты содержат ионы Ca^{++} , K^{+} , АТФ,

АДФ, цитокины (серотонин, гистамин, допамин, простагландины), хемокины, факторы свертывания, кислотные гидролазы, эластазы, лизоцим, катепсин Д и Е протеазы, а также антибактериальные и фунгицидные белки. Последние способны проявлять антисептические свойства.

С тромбоцитами PRP связывают ряд общих биологических эффектов, развивающихся на уровне клеток и тканей: миграция стволовых клеток в определенную область в ответ на химические стимулы (хемотаксис); значительное увеличение клеточной репродуктивной активности; усиление синтетической активности клеток; противовоспалительное действие (снижает уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкин 1β и фактор некроза опухоли α); обезболивающее действие (блокада химических медиаторов, воздействующих на ноцицептивные рецепторы); хондропротективное действие (сохранение тинкториальных свойств хрящевого матрикса в условиях воспалительного процесса, усилении пролиферации клеток хондроцитарного ряда, экспрессии генов, отвечающих за синтез межклеточных компонентов суставного хряща, а также влияние на миграцию, адгезию, пролиферацию и хондрогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из синовиальной оболочки, жирового тела Hoffa или субхондральной кости (в случае перфорации последней) и участвующих в заживлении отдельных хрящевых повреждений); лубрикативное действие (усилению секреции ими лубрицина, уменьшающего коэффициент трения между суставными поверхностями при высоких нагрузках и низкой скорости скольжения, способствует активизации синтеза гиалуроновой кислоты, которая вместе с лубрицином отвечает за вязко-эластические и смазывающие свойства синовиальной жидкости); антимикробное действие.

Ожидаемые результаты PRP-терапии: купирование синовита, уменьшение боли, улучшение подвижности, заживление отдельных хрящевых повреждений, улучшение обменных процессов в тканях сустава, нормализация синовиальной среды.

Эффективность метода зависит от объема и содержания тромбоцитов, факторов роста, содержания лейкоцитов, эритроцитов, объема и формы контейнеров, скорости и продолжительности центрифугирования, вида антикоагулянта, активированного или не активированного состояния плазмы, вида активирующего агента, состояния пациента (переутомление, авитаминоз, простудные заболевания и другие состояния).

Методики плазмотерапии:

Плазмолифтинг: используется способ отделения цельной плазмы, аналогичный таковому при выполнении стандартных лабораторных

исследований, при приготовлении аутоплазмы клеточные оболочки клеток крови разрушаются, получается плазма, взвесь клеточных фрагментов и небольшое количество сохранившихся клеток. Лечебный эффект плазмолифтинга зависит от количества сохранных тромбоцитов. Считается, что высокая концентрация тромбоцитов в очаге введения достигается путем увеличения объема инъекционно вводимой плазмы, поэтому в очаге инъекций концентрация тромбоцитов больше, чем в циркулирующей крови. Также технология плазмолифтинга не предусматривает активацию тромбоцитов.

PRP-терапия: аутоплазма обогащается тромбоцитами за счет применения технологий «мягкого» центрифугирования в специальных пробирках в форме песочных часов. В зависимости от биохимической структуры, получаемой с помощью различных методик и оборудования, PRP-продукты бывают нескольких видов:

- Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma (LP-PRP) – плазма с низким содержанием или без лейкоцитов и с низкой плотностью фибриновой сети после активации;
- Leukocyte-Platelet-Rich Plasma (LR-PRP или L-PRP) – плазма с высоким содержанием лейкоцитов и с низкой плотностью фибриновой сети после активации;
- Platelet-rich fibrin matrix (PRFM или PRF) – обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс;
- Leukocyte-Pure Platelet-Rich Fibrin (LP-PRF) – фибриновый матрикс с низким содержанием или без лейкоцитов и с высокой плотностью фибриновой сети;
- Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (LR-PRF) – фибриновый матрикс с высоким содержанием лейкоцитов и с высокой плотностью фибриновой сети.

Единственным методом, который зарегистрирован и разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) к использованию, является ***Fibrinet PRFM***, позволяющий получить фибриновый матрикс, обогащенный тромбоцитами (PRF).

Показания к применению:

1. Остеоартрит невысоких стадий;
2. Эпикондилиты;
3. Дегенеративные и посттравматические тендинопатии и тендиниты различных локализаций;

4. Энтезопатии различной локализации;
5. Остеохондропатии (болезнь Осгуд–Шлаттера, Левена);
6. Тоннельные невропатии;
7. Замедленно срастающиеся переломы.

Противопоказания: *Абсолютных* противопоказаний к проведению PRP-терапии не установлено. К *относительным* противопоказаниям относятся:

1. Тромбоцитопения (менее 100 000/мкл);
2. Тромбоцитопатии;
3. Анемия средней и тяжелой степени (Hb менее 90 г/л);
4. Прием антикоагулянтов и аспирина;
5. Острый инфекционный процесс, сепсис;
6. Инфекционный процесс в области предполагаемого проведения процедуры;
7. Онкологические заболевания;
8. Аутоиммунные заболевания;
9. Хронические заболевания печени;
10. Беременность;
11. Психические заболевания.

Обследование пациентов перед проведением PRP-терапии:

1. Клиническое обследование;
2. Анамнестические сведения о состоянии здоровья, в том числе о наличии острых или хронических заболеваний;
3. Анализ крови на сифилис (МРП) ;
4. Анализ крови на маркёры гепатитов В и С;
5. Анализ крови на ВИЧ-инфекцию;
6. Общий анализ крови;
7. При применении аллогенной плазмы – определение группы крови и резус-фактора;

Рекомендации пациентам перед проведением PRP-терапии аутогенной плазмой:

1. Прекращение применения антикоагулянтных и/или антитромботических препаратов за 2 недели до забора крови;
2. Отмена или ограничение приема нестероидных противовоспалительных препаратов за 2 недели до и в течение 2 недель после процедуры;
3. Ограничение приема анальгетиков за 3 дня до процедуры и 3 дня после процедуры;

4. Отказ от курения и употребления алкоголя;
5. Расширение рациона питания за счет включения большего количества фруктов и овощей, содержащих витамин С;
6. Полноценный отдых и сон;
7. Исключение стрессовых ситуаций.

Применение:

1. Индивидуальный подход к определению количества процедур и интервала времени между процедурами, в среднем на курс лечения приходится 2–3 внутрисуставные инъекции;
2. Интервал между внутрисуставными инъекциями обычно составляет 7–14 дней;
3. Остеоартрит с синовитом - применение PRP возможно после купирования воспаления.

Осложнения:

1. Преходящий болевой синдром в суставе (более выражен, чем при введении ГКС и ГК, коррелирует с концентрацией тромбоцитов);
2. Асептическое воспаление;
3. Инфицирование сустава и мягких тканей;
4. Аллергические реакции.

Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, PRP-терапия эффективна при лечении остеоартрита невысоких стадий, при тяжелом остеоартрите эффект отсутствует; несмотря на выраженность, эффект является временным, максимум выраженности через 6 месяцев после проведенной терапии; максимальный регенеративный эффект достигается при комбинации PRP-терапии с гиалуроновой кислотой; эффективность зависит от технологии получения PRP.

Аллогенная (донорская) плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов. Зарегистрирована в Республике Беларусь как изделие медицинского назначения в апреле 2020 года. В комплект входит 4 флакона с объемом аллогенной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, не менее 2 мл, инструкции по применению и паспорта. Транспортируется в организацию здравоохранения для введения пациенту, совместимому по группе крови и резус-фактору, в замороженном виде (при температуре не выше минус 25⁰С). Используется для введения в течение 6–8 часов с момента размораживания, не нуждается в дополнительной обработке. На процедуру требуется 2–4 мл, при введении в

средние и крупные суставы при остеоартрите до 8 мл. Курс от 2 до 4 введений с интервалом 2 недели.

В немногочисленных публикациях отмечается более высокий профиль безопасности, повышенная иммуногенность (за счет этого повышение эффективности), высокая стандартизация метода. Детализация применения требует дальнейшего изучения.

«Médica tuto, cito, jucunde».

Лечи безопасно, быстро, приятно.

(Асклепиад, 128-56 гг. до н.э.)

5. ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений / Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75–82.
2. Аникин, С.Г. Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита / Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 62–65.
3. Новые возможности терапии остеоартроза препаратами гиалуроновой кислоты (результаты открытого проспективного многоцентрового исследования внутрисуставного применения трех курсов Хондрорепарант® Гиалрипайер®) / В. В. Бадокин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 6–17.
4. Беленький, А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях (Учеб. пособие для врачей) / А. Г. Беленький. – М. : Российская медицинская академия последиplomного образования, 1997. – 90 с.
5. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава / В. Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 5. – С. 560–569.
6. Результаты клинического испытания нового протеза синовиальной жидкости Go-on® / Г. Ш. Голубев [и др.] //Травматология и ортопедия России. – 2007. – № 2(44). – С. 48–56.
7. Данилов, М.А. Оптимизация локальной терапии остеоартроза коленных суставов с применением аутологической обогащенной тромбоцитами плазмы : дисс. на соискание уч. ст. к.м.н : 14.01.15 / М. А. Данилов. – М., 2016. – 132 л.
8. Метод определения степени активности синовита при остеоартрозе : инструкция по применению [Электронный ресурс] / разр. РНПЦ эпидемии и микробиологии, БЕЛМАПО, 2017. – Режим доступа: https://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/118-1117_01.12.2017.pdf. – Дата доступа: 27.03.2023.
9. Физикальное исследование костно-мышечной системы. Иллюстрированное руководство / Дж. Гросс ; пер. с англ. под ред. С. П. Миронова, Н. А. Еськина. – М. : Издательство Панфилова : БИНОМ : Лаборатория знаний, 2014. – 472.с. : ил.

10. Дубков, А.И. Основные принципы локальной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата / Медицинский Совет. – 2007. – № 3. – С. 47–53.
11. Реологические и вязкоупругие свойства препаратов гиалуроновой кислоты / Н. В. Загородний [и др.] // Opinion Leader. – 2021. – № 2(43). – С. 28–35.
12. Загорулько, Ю.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современная тенденция в их разработке (обзор) / Ю. Ю. Загорулько, Е. Ю. Загорулько // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 45–54.
13. Инструкция по применению плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, аллогенной [Электронный ресурс] / разр. РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, 2020. – Режим доступа: http://blood.by/sites/default/files//_instrukciya_po_primeneniyu_porft_allogennoy_2020_ot_29.05.2020.pdf. – Дата доступа: 27.03.2023
14. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты / Г. М. Кавалерский [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2018. – № 1 (31). – С. 18–22.
15. Каледа, М.И. Современный взгляд на внутрисуставное применение глюкокортикоидов в комплексной терапии ювенильных артритов / М. И. Каледа, И. П. Никишина // В помощь практическому врачу. – 2016. – № 3. – С. 55–64.
16. Принципы применения глюкокортикоидов в лечении ревматических болезней с учетом их эффективности и безопасности / В. Н. Коваленко [и др.] // Здоровья України. – 2018. – № 1. – С. 24–26.
17. Плазмотерапия: методики и области применения / И. В. Кошелева [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 1. – С. 59–66.
18. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом 3 стадии / Д. А. Маланин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 3(73). – С. 52–59.
19. Маланин, Д.А. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов / Д. А. Маланин, А. С. Трегубов, М. В. Демещенко, Л. Л. Черезов. – Волгоград : ВолгГМУ, 2018. – 39 с.
20. Применения богатой тромбоцитами плазмы при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата / М. А. Малыгина [и др.] // Трансплантология. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 325–334.

21. Аутологичная плазма обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? / В. Л. Медведев [и др.] // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 67–77.
22. Метод прогнозирования эффективности терапии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей / В.Г. Богдан, М.П. Потапнев, В.Я. Янушко, С.И. Кривенко, М.А. Панченко. Инструкция по применению МЗ РБ Утверждена 26.08.2020 г. Регистрационный №155-1219.
23. Клиническая эффективность препаратов гиалуроновой кислоты в лечении деформирующего артроза / А. И. Найман [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 29–35.
24. Олюнин, Ю.А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний / Ю. А Олюнин // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 78–83.
25. Петухов, А.И. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины/ А. И. Петухов, Н. Н. Корнилов, Т. А. Куляба // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 239–248.
26. Метод лечения пациентов с гонартрозом внутрисуставным введением лекарственных средств под контролем ультразвука : инструкция по применению / М. С. Пристром [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2014. – 11 с.
27. Ревматические заболевания: в 3 т. Т1. Основы ревматологии : руководство / под ред. Дж. Х. Клиппела, Дж. Х. Стоуна, Л. Дж. Кроффорд, П. Х. Уайт ; пер с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 368 с. : ил.
28. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с. : ил.
29. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок : руководство для врачей / В. И. Мазуров [и др.] ; под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. – М. : Е-нот, 2017. – 528 с.
30. Локальная инъекционная терапия при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательной системы / Л. Б. Резник [и др.]. ; под ред. Н. Ю. Соколовой. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 128 с. : ил.
31. Рябинин, С.В. Использование аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза / С. В. Рябинин, В. Г. Самодай // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 190–194.

32. Методы локального воздействия при патологии опорно-двигательного аппарата / Н.В. Самойлова [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 48 с. : ил.
33. Секреты ревматологии / под ред. С. Дж. Уэста ; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 760 с. : ил.
34. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине / Н. Н. Сигаева [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 1220–1241.
35. Стребкова, Е.А. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом / Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 96–104.
36. Сулаева, О.Н. Получение богатой тромбоцитами плазмы: мифы и реальность / О. Н. Сулаева // Світ медицини та біології. – 2017. – Т. 13, № 3(61). – С. 150–153.
37. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении пациентов старшей возрастной группы с остеоартрозом коленного сустава 2–3 ст. / О. В. Теплов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 8(109). – С. 130–132.
38. Локальная инъекционная терапия при поражениях суставов и периартикулярных тканей / С. Х. Тер-Вартаньян [и др.]. – Киев : Книга-плюс, 1997. – 78 с.: ил.
39. Учебник практической ревматологии : руководство для врачей / И. А. Зборовская. [и др.]. – Ростов-на-Дону : Изд. Войналович А. В., 2016. – 376 с.
40. Филатова, Ю.С. Гиалуроновая кислота при внутрисуставном введении: зависимость эффекта от молекулярной массы / Ю. С. Филатова, В. Р. Гауэрт // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 156–161.
41. Локальное лечение боли / Ю. Фишер ; пер. с нем. ; под общ. ред. проф. О. С. Левина. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 6-е изд. – 192 с.: ил.
42. Хитров, Н.А. Варианты локальной терапии остеоартроза / Н. А. Хитров // Фарматека. – 2015. – № 16. – С. 10–16.
43. Цепилов, Р.Н. Гиалуроновая кислота – «старая» молекула с «новыми» функциями: биосинтез и деполимеризация гиалуроновой кислоты у бактерий и в тканях позвоночных, в том числе в процессах канцерогенеза / Р. Н. Цепилов, А. В. Белодед // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 9. – С. 1315–1333.

44. Andia, I. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications. / I. Andia, N. Maffulli // *Regen. Med.* – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 717–728.
45. Impingement syndrome: temporal outcomes of nonoperative treatment / C. A. Cummins, L. M. Sasso, D. Nicholson // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 172–177.
46. Intracellular localization of hyaluronan in proliferating cells / S. P. Evanko, T. N. Wight // *J. Histochem. Cytochem.* – 1999. – Vol. 47, № 10. – P. 1331–1342.
47. The effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials / J. Fitzpatrick, M. Bulsara, M. H. Zheng // *Am. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 226–233.
48. *Oxford handbook of rheumatology* / Hakim A. [et al.]. – 2nd ed. – Oxford : Oxford University Press, 2008. – 606 p.
49. Molecular characterization of a novel intracellular hyaluronan-binding protein / L. Huang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 38. – P. 29829–29839.
50. *Klinikenleitfaden Rheumatologie: Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall* / hrsg. : Thomas Bitsch, Unter Mitarb. Von Walter Behringer. – 2. Aufl. – Lubek ; Stuttgart ; Jena ; Ulm : G. Fischer. – 1997. – 678 p.
51. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications / G. Kogan [et al.] // *Biotechnol. Lett.* – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 17–25.
52. Lee, J.Y. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule / J. Y. Lee, A. P. Spicer // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 12, № 5. – P. 581–586.
53. The practice of applying chondroreparant HYALREPAIR-02 among highly skilled athletes / A. B. Polyayev [et al.] // *Eur. J. Phys. Educ. Sport.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 201–204.
54. Prehm, P. Hyaluronan, in *Biopolymers: biology, chemistry, biotechnology, applications* / P. Prehm // *Polysaccharides I. Polysaccharides from prokaryotes (Biopolymers, Vol. 5)* / ed.: E. J. Vandamme [et al.]. – N.Y. : WileyVCH, 2000. – P. 379–404.
55. *Rheumatologie in Praxis und Klinik* / W. Miehle [et al.]. – Stuttgart ; New York : Thieme, 2000. – 1326 p.
56. Contribution of reactive oxygen species to cartilage degradation in rheumatic diseases: molecular pathways, diagnosis and potential therapeutic

- strategies / J. Schiller [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10, № 20. – P. 2123–2145.
57. Degradative action of reactive oxygen species on hyaluronan / L. Soltes [et al.] // *Biomacromolecules.* – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 659–668.
58. Hyaluronan fragments: an information-rich system / R. Stern [et al.] // *Eur. J. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 85, № 8. – P. 699–715.
59. Stern, R. The Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action / R. Stern, M. J. Jedrzejas // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106, № 3. – P. 818–839.
60. Tammi, M.I. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act / M. I. Tammi, A. J. Day, E. A. Turley // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 7. – P. 4581–4584.

6. ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
15.04.2021 № 36

Согласие пациента на сложное медицинское вмешательство

Я, _____,
(фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) совершеннолетнего пациента либо законного представителя, опекуна, супруга (супруги) или одного из близких родственников пациента*)
проинформировал медицинских работников об известных мне:
наследственных и перенесенных заболеваниях;
изменениях в состоянии здоровья;
принимаемых лекарственных средствах, потреблении наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов, токсических или других одурманивающих веществ;
ранее выявленных медицинских противопоказаний к применению лекарственных средств и (или) диагностических исследований;
аллергических реакций и (или) непереносимости лекарственных средств.
До начала сложного медицинского вмешательства мне даны полные и всесторонние разъяснения _____ лечащим _____ врачом

о:

(фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) лечащего врача)

цели и характере сложного медицинского вмешательства;
прогнозируемых результатах;
возможных рисках для жизни и здоровья пациента, а также наиболее часто встречающихся осложнениях с учетом характера заболевания, состояния, синдрома и (или) их течения и индивидуальных особенностей организма пациента(указать): _____;
возможных последствиях отказа от оказания медицинской помощи, в том числе, медицинского вмешательства;
применяемых методов оказания медицинской помощи;
квалификации лечащего врача, других медицинских работников, непосредственно участвующих в оказании медицинской помощи;
праве на отзыв согласия на сложное медицинское вмешательство, за исключением случаев, когда медицинское вмешательство уже началось и его прекращение либо возврат к первоначальному состоянию невозможны или связаны с угрозой для жизни или здоровья.

Даю _____ добровольное _____ согласие _____ на _____

(название медицинского вмешательства)

Даю согласие на изменение хода медицинского вмешательства в связи с возникновением непредвиденных ситуаций при проведении данного медицинского вмешательства.

_____ (подпись лица, давшего согласие на медицинское вмешательство)

« ____ » _____ 20 г.

_____ (подпись лечащего врача)

* Под близкими родственниками понимаются родители, усыновители (удочерители), совершеннолетние дети, в том числе усыновленные (удочеренные), родные братья и сестры, дед, бабушка, совершеннолетние внуки.

Учебное издание

Дегтерёва Ольга Владимировна
Штонда Марина Викторовна
Пристром Марьян Станиславович
Воробьева Елена Петровна

ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.04.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,25. Уч.- изд. л. 1,71. Тираж 100. Заказ 109.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.