

Лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба препаратами гіалуронової кислоти. Частина II. Огляд літератури*

Treatment of Diseases of the Temporomandibular Joint with Hyaluronic Acid Part II. Review of References

*Воловар О.С., д.мед.н., доц.,
Маланчук В.О., чл.-кор. НАМН
України, д.мед.н., проф.,
Крижанівська О.О., ас.
каф. хірургічної стоматології та
щелепно-лицевої хірургії,
Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця
Volovar O.S., DMD, Ass. Prof.,
Malanchuk V.A., Corresponding
Member of NAMS of Ukraine,
DMD, Prof.,
Kryzhanivska O.A., Ass. Prof.
Surgery Stomatology and Maxillofacial
Surgery Department O.O. Bogomolets
National Medical University*

*Адреса для кореспонденції:
Воловар Оксана Степанівна
e-mail: osvolovar@ukr.net*

Мета: Обґрунтувати доцільність застосування препаратів гіалуронової кислоти (ГК) у комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС). **Методи:** Проведено огляд літератури стосовно можливості використання препаратів ГК для лікування захворювань СНЩС, показань та протипоказань. Розглянуто структуру та функції ГК, її дію на рівні макро- та мікрогомеостазу тканин ураженого суглоба. Вивчено стан сучасних фармакологічних препаратів ГК, основні концепції та напрямки розробок. **Результати:** Досліджено структуру та дію ГК, її вплив на процеси репарації uszkodженої кістки та відновлення суглобового хряща, а також позитивні віддалені результати лікування пацієнтів із захворюваннями СНЩС. **Висновки:** З огляду на ефективність ГК у хворих на остеоартроз суглобів, доцільно застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції препаратів ГК для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань СНЩС.

Ключові слова: гіалуронова кислота, скронево-нижньощелепний суглоб, остеоартроз.

Purpose: To substantiate expediency of using of the hyaluronic acid (HA) for complex treatment of the degenerative-dystrophic temporomandibular joint (TMJ) diseases. **Methods:** Literature review of possibility of using of the HA preparations for TMJ diseases treatment, indications and contraindications were performed. Structure and function of the HA, its action on tissues of the injured joint, concerning to the range of macro- and microhomeostasis, were examined. State of the modern pharmaceutical HA preparations, general concepts and directions of the developments at this area were studied. **Results:** Investigations of the HA structure and its action, influence on reparation processes of the injured bone and recovery of cartilage of the joint, and also positive long-term results of the patient's treatment with TMJ diseases. **Conclusions:** Intraarticular drug delivery of the HA preparations should be use for treatment of the degenerative-dystrophic TMJ diseases, considering of efficiency of the HA at the patients with osteoarthritis.

Key words: hyaluronic acid, temporomandibular joint, osteoarthritis.

*Воловар О.С., Маланчук В.О., Крижанівська О.О. Лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба препаратами гіалуронової кислоти. Частина I, див. «Новини стоматології», № 2'2014, с. 76–81

Біосинтез і біодеградація ГК

Гіалуринова кислота синтезується класом вбудованих мембранних білків – гіалуронат-синтетаз. В організмі людини міститься три типи гіалуронат-синтетаз: HAS1, HAS2 і HAS3. Ці ферменти подовжують молекулу ГК, по чергово приєднуючи до вихідного полісахариду глюкуронову кислоту та N-ацетилглюкозамін, водночас «вистискаючи» полімер через клітинну мембрану в міжклітинний простір. Дегградація ГК відбувається ферментами гіалуронідазами, яких в організмі людини близько семи типів, деякі з них є супресорами пухлин. Продукти розпаду ГК (олігосахариди та низькомолекулярні гіалуронати) виявляють проангіогенні властивості. Також фрагменти ГК, на відміну від нативного високомолекулярного полісахариду, здатні індукувати запальну відповідь у макрофагах і дендритних клітинах при пошкодженні тканин і відторгненні трансплантованої шкіри.

Застосування препаратів гіалуринової кислоти для лікування СНЩС

Застосовувані методи лікування артрити, артрозу СНЩС (прийом пероральних хондропротекторів, монотерапія нестероїдними протизапальними препаратами, шкірні аплікації гелевих і мазевих форм препаратів, фізіотерапія, сплін-терапія, корекція оклюзійно-артікуляційних співвідношень) не вирішують проблему, оскільки через низьку біодоступність рідко сприяють ремісії захворювання та можуть мати небажані побічні ефекти [28, 32, 16]. Тому все більшого значення набуває застосування у комплексі лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення біохімічних і біомеханічних характеристик ураженого суглоба, патогенетично обґрунтованої внутрішньосуглобової ін'єкційної терапії хондропротекторами [18, 9, 29]. Проведені дослідження



Мал. 1. Структура Hyaluronic®-artro: 1 — зв'язуючий протеїн; 2 — основний білок; 3 — агрекан; 4 — гіалуринова кислота; 5 — колаген; 6 — шар гіалуринової кислоти; 7 — хондроцит

виявили різні рівні дії гіалуронану в синовіальній рідині [6]. На рівні макрогемеостазу – при введенні ГК у суглоб зі зниженим її природним вмістом або із зменшеною молекулярною масою відбувається відновлення в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини, стабілізація колагенових волокон капсули та лігаментарного апарата; мікрогемеостазу – відновлення швидкості транспорту метаболітів від клітин через синовіальне середовище до лімфатичних судин (при остеоартрозі швидкість обміну зростає у чотири рази, що призводить до порушення трофічних процесів у суглобовому хрящі); мікрогемеостазу – відновлення в'язкоеластичного оточення клітинних структур синовіальної оболонки, ноцицепторів, пригнічення міграції, фагоцитозу і вивільнення простагландинів, стимуляція вироблення власної ГК синовіальними клітинами. Як результат – зменшення больового синдрому та покращення структури і функції ураженого суглоба [18, 40, 4]. У дослідженні L. Guarda-Nardini (2011) визначили потенційні чинники позитивного результату лікування дегенеративних захворювань СНЩС: стать, вік, тривалість болю, наявність болю при жуванні, одно- чи двобічне ураження, наявність супутніх захворювань

СНЩС, вид втручання. Залежно від вираженості деструктивних змін у СНЩС, що визначаються на рентгенограмі, КТ чи МРТ суглоба, курс лікування пацієнтів із артрозом СНЩС: 3–5 ін'єкцій з інтервалом 1 тиждень (введення 1 мл препарату ГК). Найбільшу ефективність препарату відзначили при застосуванні його на ранніх етапах розвитку остеоартрозу [8].

Застосування препаратів ГК стало невід'ємною частиною артроскопічної діагностики та хірургії СНЩС, оскільки артроцентез супроводжується лаважем, що призводить до зменшення об'єму власної синовіальної рідини [15, 19]. Протипоказаннями до застосування внутрішньосуглобової ін'єкційної терапії СНЩС є індивідуальна підвищена чутливість до препарату, наявність внутрішньосуглобового випоту, інтраартикулярні інфекції (застосування препарату можливе після відповідної антибіотикотерапії та імунокорекції, при отриманні 3 стерильних посівів синовіальної рідини упродовж не менше 1 місяця), інфекції шкірних покривів у ділянці введення голки. Не рекомендується проводити внутрішньосуглобові ін'єкції при системних захворюваннях СТ у фазі загострення (відсутність патогенетичного обґрунтування застосування препарату), у дітей, вагіт-

них, матерів-годувальниць (відсутність клінічних даних).

Впровадження у клінічну практику препаратів ГК розглядається як якісний поступ у лікуванні остеоартрозу СНЩС. Фармацевти розробляють препарати, які не так швидко абсорбуються, пролонгується терапевтичний ефект від року та більше. Нові напрямки розробок – додавання факторів росту та диференціації до препаратів, що дозволить відновити хрящ чи інші частини суглоба [22]. Прикладом препарату ГК із направленою хондромодифікуючою дією є вітчизняний препарат Hyalulal®-artro (молекулярна вага 3,0 МДа), який окрім протизапальної, регенеративної дії сприяє модифікації та репарації суглобового хряща

(мал. 1). Введення до комплексу ГК, як буферного розчину, сукцинату натрію забезпечує безпосередню дію на хондроцити та нормалізує внутрішньоклітинний обмін і фізіологічні показники всередині клітин хряща, що можуть самостійно продукувати «будівельний матеріал» для суглоба [50]. Сукцинат натрію відновлює никотинамідаденіндинуклеотид (НАД+) через механізм зворотного переносу електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, бере участь у монооксигеназній системі біотрансформації ксенобіотиків ендоплазматичного ретикулума, нормалізує фізіологічний стан і показники кислотно-лужної рівноваги при ацидозі завдяки змінам іонів водню поза мітохондріями, бере участь у регуляції

транспорту іонів K^+ і Ca^{++} , забезпечує стабілізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [31, 33].

Висновки

З огляду на ефективність ГК для зменшення больового синдрому, збільшення функціональної активності суглобів у хворих на остеоартроз, її структурно-модифікуючу дію на клітини ушкодженого хряща, доцільно застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції препаратів ГК для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань СНЩС. Використання препаратів гіалуронової кислоти потребує подальшого вивчення у клінічній практиці захворювань СНЩС.

Список використаної літератури

1. Arrich J., Piribauer F., Mad P., Schmid D., Klaushofer K., Müllner M. (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. — *JAMC*. — 172 (8).
2. Chen W.Y., Abatangelo G. (1999) Functions of hyaluronan in wound repair. — *Wound Repair Regen*. — 7 (2): 79—89.
3. De Bont L.G.M. (1998) Temporomandibular joint degenerative diseases: pathogenesis and rationale of surgical management. — *J of Cranio-Maxillofacial Surgery*. EACMFS. — Abstracts, Helsinki Congress: 35—36.
4. El-Hakim I.E., Elyamani A.O. (2011) Preliminary evaluation of histological changes found in a mechanical arthropatic temporomandibular joint (TMJ) exposed to an intra-articular Hyaluronic acid (HA) injection, in a rat model. — *Journal of CranioMaxillofacial Surgery*. — 39 (8): 610—614.
5. Gall Y. (2010) Hyaluronic acid: structure, metabolism and implication in cicatrization. — *Ann Dermatol Venereol*. — 137 (1): 30—39.
6. Ghosh P., Guidolin D. (2002) Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? — *Sem Arthritis Rheum*. — 32 (1): 10—37.
7. Guarda-Nardini L., Ferronato G., Favero L., Manfredini D.J. (2011) Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease. — *Oral Rehabil*. — 38 (5): 315—20.
8. Guarda-Nardini L., Manfredini D., Stifano M., Staffieri A., Marioni G. (2009) Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. — *Stomatologija*. — 11 (2):60—5.
9. Guarda-Nardini L., Masiero S., Marioni G. (2005) Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. — *J Oral Rehabil*. — 32 (10):729—34.
10. Holmes M.W.A., Bayliss M.T., Muir H. (1988) Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. — *Biochem J*. — 250: 435—441.
11. Jiang D., Liang J., Noble P.W. (2007) Hyaluronan in tissue injury and repair. — *Annu Rev Cell Dev Biol*. — 23: 435—461.
12. Jiang D., Liang J., Noble P.W. (2011) Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. — *Physiol Rev*. — 91 (1): 221—264.
13. John F Kennedy, Glyn O Phillips, Peter A Williams, V.C. Hascall Viscosupplementation: a historical perspective. Hyaluronan: Proceedings of an international Meeting, September 2000, North East Wales Institute, UK. — Vol.2: 385—391.
14. Krasinski R., Tchorzewski H. (2007) Hialuronian jako czynnik regulujący proces zapalenia. — *Postepy Hig Med Dosw*. — 61: 683—689.
15. Manfredini D., Bonnini S., Arboretti R., Guarda-Nardini L. (2009) Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. — *J Oral Maxillofac Surg*. — 38 (8): 827—834.
16. Manfredini D., Piccotti F., Guarda-Nardini L. (2010) Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. — *Cranio*. — 28 (3):166—76.
17. Meyer K., Palmer J.W. (1934) The polysaccharide of the vitreous humor. — *J Biol Chem*. — 107: 629—634.
18. Moreland L.W. (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. — *Arthritis Res Ther*. — 5 (2):54—67.
19. Morey-Mas M.-A., Caubet-Biayna J., Varela-Sende L., Iriarte-Ortbe J.-I. (2010) Sodium Hyaluronate Improves Outcomes After Arthroscopic Lysis and Lavage in Patients With Wilkes Stage III and IV Disease. — *J Oral Maxillofac Surg*. — 68:1069—1074.
20. Nusgens B.V. (2010) Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? — *Ann Dermatol Venereol*. — 137 (1): 3—8
21. Olczyk P., Komosińska-Vaske K., Winsz-Szczołka K., Kuznik-Trocha K., Olczyk K. (2008) Hialuronian — struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. — *Postepy Hig Med Dosw*. — 62: 651—659.
22. Rosen J.E., Allegra II E.C., Cushner M.A., Dysart S.H., Goldberg R., Kastenbaum D., Rogers R. (2009) The New View of Hyaluronic Acid Today. — *Osteoarthritis Pain Management Update*. — 9 p.
23. Saari H. et al. (1993) Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate. — *Inflammation*. — 17: 403—415.

24. Stern R. (2004) Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. — *Eur J Cell Biol.* — 83 (7): 317—325.
25. Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. (2006) Hyaluronan fragments: an information-rich system. — *Eur J Cell Biol.* — 85 (8): 699—715.
26. Tanaka E., Detamore M.S., Mercuri L.G. (2008) Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis, and Treatment. — *J Dent Res.* — 87 (4): 296—307.
27. Wang C.T., Lin J., Chang C.J., Lin Y.T. Hou S.M. (2004) Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. — *J Bone Joint Surg Am.* — 86-A: 538—45.
28. Беленький А.Г. (2003) Локальная инъекционная терапия при дегенеративно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательного аппарата: Уч. пособие. — Москва.
29. Беленький А.Г. (2005) Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. — Москва.
30. Воловар О.С., Маланчук В.О., Крижанівська О.О. (2010) Клінічна характеристика сполучної тканини організму при захворюваннях скронево-нижньощелепного суглоба методом іридіодіагностики з урахуванням стану склер, патології органа зору // *Вісник стоматології.* — 4: 54—59.
31. Герцен Г.І., Остапчук Р.М. (2009) Досвід застосування препарату Hyalual-artro у комплексі консервативного лікування остеоартрозу великих суглобів // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 4: 66—69.
32. Денисов-Никольский Ю.И., Мионов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. (2005) Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. — Москва. — 302—324.
33. Корпан М.І., Чекман І.С., Магомедов О.М., Бруско А.Т., Бур'янов О.А., Свінціцький А.С., Кутова Т.В., Загородний М.І., Омельченко Т.М., Фіалка-Мозер В. (2011) Хондроцити. Структура, функція, зміни при остеоартрозі, вплив лікарських засобів // *Літопис травматології та ортопедії.* — 1—2 (21—22): 207—215.
34. Коструб О.О., Засаднюк І.А., Заєць В.Б. та співавт. (2009) Використання препарату Сингіал у комплексному лікуванні пошкоджень суглобового хряща колінного суглоба // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 2: 59—62.
35. Куприянов И.А. (2000) Внутренние нарушения височно-нижнечелюстного сустава при дисплазиях соединительной ткани (клинико-морфологическое исследование). Дис. ... к.мед.н., Новосибирск: 152 с.
36. Куприянов И.А., Ильин А.А., Шурупий В.А. (2003) Патогенез внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава при дисплазии соединительной ткани; морфология, клиника и лечение. — *Бюллетень СО РАМН.* — 2 (108): 93—98.
37. Луцик О.Д., Иванова А.Й., Кабак К.С., Чайковский Ю.Б. (2003) *Гістологія людини. Книга плюс.* — Київ: 174—204.
38. Медведева И.И. (2010) Редермализация как метод коррекции признаков старения кожи. — *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 8 (37): 29—30.
39. Медведева И.И. (2011) Редермализация как метод коррекции постакне. — *Нувель Естетик.* — 4 (68): 40—42.
40. Оганесян О.В., Семенова Л.А., Хапилин А.П. (2007) Использование препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* — 2: 41—46.
41. Павлова В.Н. (1980) Синовиальная среда суставов. — Москва: Медицина. — 119—121, 152—153
42. Петросов Ю.А. (2007) Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. — Сов. Кубань, Краснодар. — 304 с.
43. Потапов И.В. (2009) Диагностика окклюзионно-артикуляционного синдрома у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Дис. ... к.мед.н., Самара, 151 с.
44. Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г., Веретельник О.В., Макурина Г.І., Красько М.П., Головкін А.В., Кравчук А.А. (2010) Корекція виявів фізіологічного та фотостаріння з використанням бурштинової кислоти у складі ін'єкційного імплантата «Гіалуаль» // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* — 1 (36): 11—16.
45. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — Москва: Медицина. — 312 с.
46. Сулов А.П., Самойленко И.И., Третьяков О.Ю., Кохановская Н.А., Коноплева М.В., Вовк В.А. (2006) MIF и гиалуриновая кислота: возможные механизмы взаимного влияния в регуляции миграции макрофагов. // *Молекулярные и клеточные основы иммунорегуляции.* — 8 (2,3): 181.
47. Сысолятин П.Г., Ильин А.А., Дергилов А.П. (2001) Классификация заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава. — Москва: Медицинская книга. — 79 с.
48. Тарнавська Л.В. (2002) Можливості використання куріозину в хірургічному лікуванні захворювань пародонту // *Галицький лікарський вісник.* — 9 (1): 90—92.
49. Цепколенко В.А., Зацеркляный А.М. (2010) Редермализация с позиций доказательной медицины // *Нувель Естетик.* — 4 (63):38—39.
50. Яременко О.Б., Корниенко Е.Б., Тер-Вартанян С.Х. (2011) Опыт применения импланта синовиальной жидкости Гиалуаль-артро в лечении больных с гонартрозом // *Український ревматологічний журнал.* — 1 (43):1—4.

Стаття надійшла в редакцію 29 листопада 2012 року