

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА (ИСТОРИЯ ВОПРОСА)

Якимов Л.А., Найманн А.И., Текеев И.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартроз, ViscoPlus.

Гиалуроновая кислота является важным компонентом синовиальной жидкости и хрящевой ткани, она играет ряд ключевых ролей в трофике хряща и регуляции среды в полости сустава. Гиалуроновая кислота - это природный полисахарид с высокой молекулярной массой, состоящий из длинных, прямых цепочек дисахаридов различной длины, содержащих N- ацетилглюкозамин и глюкуроновую кислоту. Гиалуронат является официальным названием Международной Ассоциации чистой и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) для гиалуроновой кислоты. (15) За сутки в организме 70 килограммового взрослого человека распадается и синтезируется 5 г гиалуроновой кислоты по сухому весу, что составляет одну треть всей гиалуроновой кислоты. (21)

В настоящее время одним из самых распространенных видов лечения деформирующих остеоартрозов в современной ортопедии на определенных стадиях развития является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Целью современных методов терапии остеоартроза является уменьшение болевого синдрома, улучшение функции пораженных суставов, а также предотвращение или замедление прогрессирования заболевания. Современная медицина в настоящий момент обладает достаточно большим спектром препаратов на основе гиалуроновой кислоты, имеющих различия по многим параметрам, таким как концентрация, молекулярный вес, методика производства.

Первое упоминание о необычном полисахариде как о выделенном и охарактеризованном новом биополимере было сделано в работе Karl Meyer и John Palmer, опубликованной в Journal of Biological Chemistry в 1934 г. (13) Из стекловидного тела бычьего глаза они выделили кислый полисахарид с крайне высокой молекулярной массой. И именно они предложили название гиалуроновая кислота (hyaluronic acid от hyaloid - стекловидный и uronic acid - уроновая кислота).

Вскоре выяснилось, что биополимер распространен и среди бактерий. Kendali, Heidelberger и Dawson в 1937 г. сообщили о выделении из культуральной жидкости гемолитического стрептококка полисахарида, осаждающегося уксусной кислотой и этиловым спиртом. (7)

На протяжении всего времени исследования интерес к гиалуроновой кислоте в научном мире не ослабевал. Но лишь через 20 лет после выхода этой работы, полная структура и мономерный состав гиалуроновой кислоты были окончательно установлены. Решение проблемы было связано, в первую очередь, с исследованием действия на гиалуроновую кислоту бактериальных гиалуронатлиаз и тестикулярных гиалуронидаз. Тот же Meyer опубликовал в Nature в 1954 г. результаты исследования продуктов расщепления гиалуроновой кислоты.(9)

Первые исследования использования гиалуроновой кислоты при артрозе коленного сустава у человека были выполнены в начале 1970-х годов Rydell и Balasz, Peyron и Balasz и, через несколько лет, Weiss и соавт. В 1974 году, Peyron вводил 1, 2 или 3 мл гиалуроновой кислоты (Healon) в 23 коленных сустава и получил положительные результаты у 74% пациентов; наилучшей схемой терапии являлась комбинация 2 инъекций по 2 мл гиалуроновой кислоты. (18,16,24). Чуть позже появляются препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций — «Artz» («Seikagaku and Kaken», Япония, 1987) и «Hyalgan» («Fidia», Италия, 1988). В Японии и Италии внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе внедрено в клиническую практику в 1987 г., в Канаде в 1992 г., в странах Европы в 1995 г. (12) Спустя 10 лет использование внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты для облегчения боли в коленных суставах при остеоартрозе было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (1, 10,11,19,20,22.)

Впоследствии начинается эра многочисленных клинических исследований применения гиалуроновой кислоты. На ряду с клиническими исследованиями продолжают исследования новых путей получения гиалуроновой кислоты. В связи с растущим спросом на гиалуроновую кислоту, помимо экстракции из животного материала постоянно исследовались вопросы получения гиалуроновой кислоты микробиологическим синтезом. Параллельно исследованиям проводятся международные конференции и конгрессы, целиком посвященные гиалуронату в г. Сен-Тропез в 1985 году, в Лондоне (1988), Стокгольме (1996) и Падуе (1999).

Из литературных данных становится известным, что в 1959 г. Warren и Gray разработали полусинтетическую среду для культивирования продуцентов гиалуроновой кислоты.(23.) Учитывая, что первые гиалуронаты были получены путем экстракции из биоматериалов, при их внутрисуставном введении отмечались воспалительные реакции. В 70-х годах

разрабатывается высококачественный тест (monkey vitreous test), чувствительный к определению воспалительной фракции и хемотаксического агента. Было выявлено присутствие «воспалительной» фракции (IF-NaHA) в полученном гиалуронате, осуществлено ее отделение от «невоспалительной» (NIF-NaHA) и создан эталон препарата гиалуроновой кислоты для применения в медицине.

Прорыв в области изучения механизма синтеза гиалуроновой кислоты и его регуляции произошел в 1993 г., когда DeAngelis и др. сообщили, о том, что оперон синтеза гиалуроновой кислоты обнаружен, выделен, охарактеризован и клонирован. (3,4)

В настоящее время, среди множества препаратов гиалуроновой кислоты можно выделить две группы (17):

1) Препараты с перекрестными связями между молекулами гиалуроновой кислоты (молекулярная масса 6000-7000 кДа, период полувыведения 1,5-9 дней, высокая вязкость и эластичность): синтезированный комплекс полисахарида.

2) Препараты с линейной структурой молекулы (молекулярная масса 500-5000кДа, период полувыведения 17 ч)

а) полученные из петушиных гребешков

б) полученные путем длительной бактериальной ферментации

в) полученные по технологии NASHA: Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid - Стабилизированная Гиалуроновая Кислота Неживотного Происхождения.

Имеются данные, что внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом и перекрестным типом связи молекул позволяет значительно улучшить вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, обеспечить обезболивание сустава за счет взаимодействия с болевыми рецепторами, стимулировать синтез эндогенной ГЛК, ингибировать выработку провоспалительных цитокинов. (5,8,14)

В одном из исследований ученым удалось показать, что наиболее заметный ответ наблюдается в синовиальных фибробластах, полученных из остеоартритного сустава, обработанного гиалуронатами с молекулярной массой более 500 кДа, в то время как клеточный ответ на молекулы меньшего размера был значительно меньше, либо вообще был нулевым. Исследователи также обнаружили, что высокомолекулярные гиалуронаты (4700 кДа) слабее, чем фрагменты размером 3800 кДа, стимулировали синтез. Они считали, что эти данные доказывают, что синовиальные фибробласты не увеличивают синтез эндогенных гиалуронатов в присутствии функционально-активных (то есть высокомолекулярных или находящихся в высокой концентрации) гиалуронатов.(6) В ходе экспериментов на модели остеоартрита у собак были получены некоторые доказательства того, что гиалуронаты со

средней молекулярной массой (около 2000 кДа) проникают в поврежденные ткани гораздо эффективнее, чем высокомолекулярные гиалуронаты. (2)

Выделение гиалуроновой кислоты из животного сырья часто осложняется тем, что в тканях и органах млекопитающих и птиц (например, в гребнях кур) биополимер находится в комплексе с белками, протеогликанами, и, кроме того, в животном сырье часто присутствуют родственные гликозаминогликаны. Содержание птичьего белка может привести к нежелательным последствиям, в том числе к аллергической реакции. Этому недостатка лишено применение гиалуроновой кислоты, полученной биотехнологическим способом и прошедшей требуемую очистку.

Препараты гиалуроновой кислоты с линейной структурой молекул неживотного происхождения находят наиболее широкое клиническое применение у пациентов с остеоартрозом как в России, так и за ее пределами. Внутрисуставная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты входит в список мероприятий, рекомендуемых ВОЗ при лечении остеоартроза, с 2003 г.

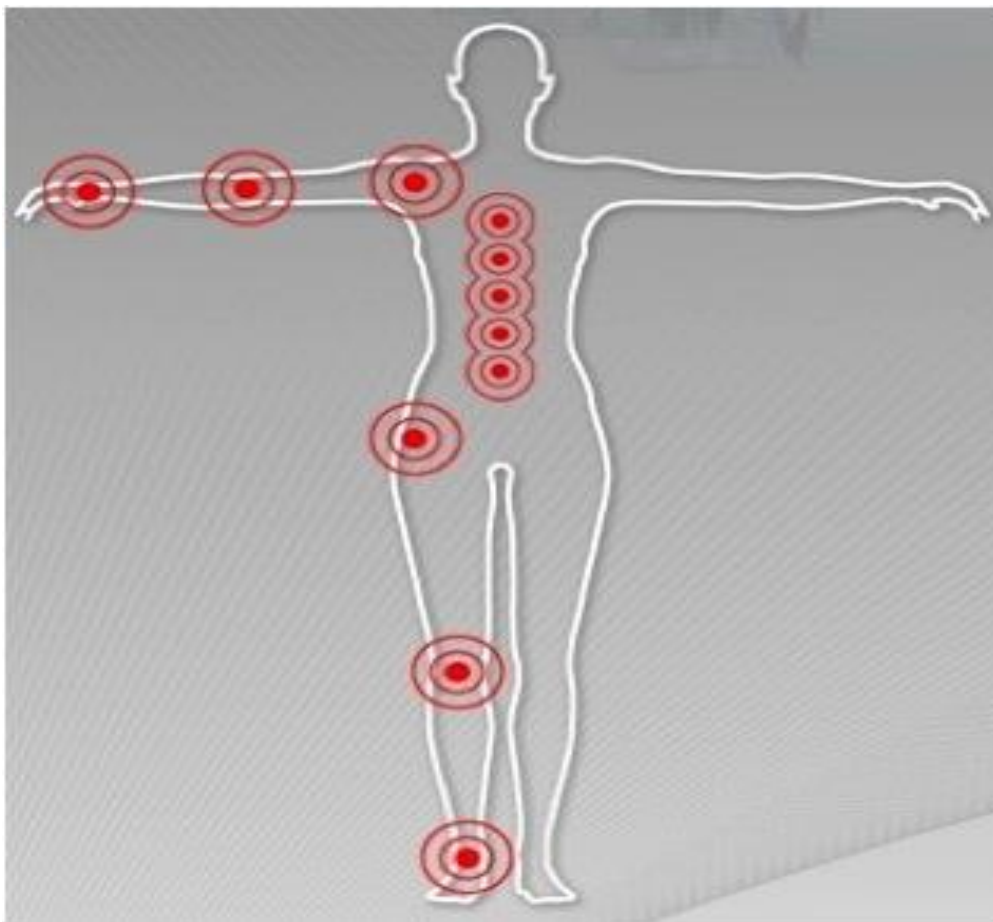
Современные препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения являются высокоочищенными и производятся по большей части путем биологической ферментации. Одним из препаратов, соответствующим вышеописанным характеристикам, является ViscoPlus - протез синовиальной жидкости нового поколения, представленный немецкой фирмой «БиоМедикал Б. Бауманн ГмбХ».



ViscoPlus

В отличие от других препаратов этой группы, молекулярная масса ViscoPlus максимально приближена к значениям средней молекулярной массы полимера, содержащегося в синовиальной жидкости у человека и составляет 2000000 Дальтон. Такие уникальные характеристики данного препарата достигнуты благодаря инновационным технологиям бактериальной ферментации непатогенных штаммов и обеспечивают длительный эффект от применения за счет медленного рассасывания препарата.

ViscoPlus предназначен для внутрисуставного применения, причем возможно его введение практически в любой сустав тела человека - коленный, тазобедренный, плечевой, голеностопный, межпозвонковый, височно-нижнечелюстной.



ViscoPlus выпускается готовым к употреблению - в стерильном шприце для однократного применения. Вводят его путем инъекции в пораженный сустав один раз в неделю. Минимальный курс - 3 инъекции, максимальный - 5 инъекций. Возможно одновременное введение препарата в несколько суставов. Препарат обеспечивает стойкий лечебный эффект от применения до одного года. ViscoPlus не содержит птичьего белка, обладает отличным профилем безопасности.

Внедрение в клиническую практику препаратов гиалуроновой кислоты рассматривается в настоящее время как качественный прорыв в лечении пациентов с остеоартрозом суставов. Учитывая сложность, трудоемкость лечения остеоартроза, работы по совершенствованию методов получения гиалуроновой кислоты и препаратов ее отдельных фракций с заданной молекулярной массой имеют большое научное и практическое значение.

Список литературы:

1. Altman R.D. Double-blind, randomized trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate (Hyalgan) for the treatment of chronic shoulder pain / R.D. Altman, R. Moskowitz, S. Jacobs, et al. // *Arthritis Rheum.* - 2005. - № 52(Suppl). - P. 461
2. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito I, Kominamia E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol.* 1998;61:125-135.
3. DeAngelis P.L., Papaconstantinou J., Weigel P.H. Isolation of a *Streptococcus pyogenes* gene locus that directs hyaluronan biosynthesis in acapsular mutants and in heterologous bacteria. // *J. Biol. Chem.* - 1993. - V. 268. - P. 14568-14571.
4. DeAngelis P.L., Papaconstantinou J., Weigel P.H. Molecular cloning, identification and sequence of the hyaluronic acid synthase gene from Group A *Streptococcus pyogenes*. // *J. Biol. Chem.* - 1993. - V. 268. - P. 19181-19184.
5. Gomis A. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents / A. Gomis, M. Pawlak, E.A. Balazs, R.F. Schmidt, C. Belmonte // *Arthritis Rheum.* - 2004. - № 50. - P. 314-26.
6. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:817-822.
7. Kendall F.E., Heidelberger M., Dawson M.H. A serologically inactive polysaccharide elaborated by mucoid strains of group A hemolytic *Streptococcus*. // *J. Biol. Chem.* - 1937. - V. 118.-P. 61-69.
8. Kennedy J.F. Hyaluronan, Volume 1: Chemical, Biochemical and Biological Aspects / J.F.Kennedy, G.O.Phillips, P.A.Williams, V.C.Hascall // Cambridge, UK: WoodheadPublishing. - 2002.-P. 181-193.
9. Linker A., Meyer K. Production of Unsaturated Uronides by Bacterial Hyaluronidases. // *Nature.* - 1954. - V. 174. - P. 1192-1194.
10. Luciani D. Viscosupplementation for grade II osteoarthritis of the ankle: a prospective study at 18 months' follow up / D. Luciani, M. Cadossi, F. Tesei, E.Chiarello, S.Gianni // *Chir. Organ. Mov.* - 2008. - Vol. 92. - № 3. - P. 155-60
11. Marshall K.W. Intra-articular hyaluronan therapy / K.W. Marshall // *Foot Ankle Clin. N. Am.* - 2003. - Vol. 8. - № 2. - P. 221-32.
12. Marshall K.W. Viscosupplementation for osteoarthritis: current status, unresolved issues and future directions/ K.W. Marshall // *J. Rheumatol.* - 1998. - Vol. 25.-P. 2056-8.
13. Meyer K., Palmer J. The polysaccharide of the vitreous humor. // *J. Biol. Chem.* - 1934. - V. 107.-P. 629-634.

14. Milas M. Rheological behaviour of hyaluronan, healon and hylan in aqueous solution / M. Milas, M. Rinaudo, I. Roure, S. Al-Assaf, G.O. Phillips, P.A. Williams // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2010. - Vol.14. - № 6. - P. 18-22.
15. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Raynauld J.P. Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, N2. - P. 206-210.
16. Peyron JG, Balasz EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joint. *Pathol Biol (Paris)* 1974; 22:731-736.
17. Rinaudo M. Properties and degradation of selected polysaccharides / M.Rinaudo // *Corros. Eng. Sci. Technol.* - 2007. - № 42. - P. 324-34.
18. Rydell NW, Balasz EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop*1971; 80:25-32.
19. Schumacher H.R. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpalcarpal osteoarthritis / H.R.Schumacher, R.Meador, M.Sieck, Y.Mohammed // *J. Clin. Rheumatol.* - 2004. - Vol. 10. - № 2. - P. 59-62.
20. Silverstein E. The use of intra-articular hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the shoulder: a preliminary study / E.Silverstein, R.Leger, K.P.Shea // *Am. J. Sports. Med.* - 2007. - Vol. 35. - № 6. - P. 979-85.
21. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? // *Glycobiology*. - 2003.- V. 13.-№ 12.-P. 105-115.
22. Tikiz C. Comparison of efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis / C.Tikiz, Z.Unlii, A.Sener, M.Efe, C.Tiizun // *Clin. Rheumatol.* - 2005.- Vol. 24.-№3.-P.244-50
23. Warren G.H., Gray J. Isolation and purification of streptococcal hyaluronic acid. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1959. - V. 102. - P. 125-127.
24. Weiss C., Balasz EA, St Onge R, Denlinger JL. Clinical studies of the intraarticular injections of Hyalon® (sodium hyaluronate) in the treatment of osteoarthritis of human knees. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11(Suppl1): 143-144.