



Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс

Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И. Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-28-32

Главными целями лечения остеоартрита (ОА) при первичном обращении являются купирование болевого синдрома, профилактика рецидивов и замедление прогрессирования заболевания. Дальнейшее ведение больного ОА должно осуществляться с применением современных лекарственных средств и медицинских изделий, подобранных с учетом специфики течения и фенотипа ОА.

Особое место в терапевтической схеме отводится производным гиалуроновой кислоты (ГК). Соединения ГК, полученные методом бактериальной ферментации и имеющие среднюю молекулярную массу 2,0–2,5 мДа, являются эффективными и сравнительно безопасными для купирования болевого синдрома и достижения целей лечения. Согласно полученным данным, потребность в эндопротезировании крупных суставов у получающих препараты ГК возникает гораздо позднее.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, коленный сустав, регенерация

Введение

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенная патология в структуре болезней опорно-двигательного аппарата, ведущая к ранней инвалидизации и ассоциированная с более короткой продолжительностью жизни [1]. ОА страдают более 528 млн (7%) человек во всем мире, что приводит к огромным социальным потерям и тяжелой экономической нагрузке для общества [2]. Однако с учетом того, что речь идет только об официально зарегистрированных случаях, приведенные цифры могут быть занижены.

Согласно результатам исследования GBD, заболевания опорно-двигательного аппарата, за исключением боли в спине, занимают 19-е место в структуре заболеваний мужчин и 20-е место в структуре заболеваний женщин. При этом доля ОА коленного сустава (КС) составляет 20% [3].

Эпидемиологическое исследование, проведенное ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показало, что среди ревматических заболеваний наиболее распространенным является ОА коленного и/или тазобедрен-



ного суставов (ТБС). Так, распространенность данной патологии в пересчете на все взрослое население России составляет 13% [4].

В настоящее время убедительно доказано, что ОА не просто дегенеративные изменения суставных поверхностей, а повреждение всего комплекса, составляющего структуру и обеспечивающего функцию сустава: хряща и субхондральной кости, синовию, связочного и мышечного аппаратов [5].

Первичным в патогенезе ОА является дисбаланс процессов обмена веществ в суставном хряще. Указанные изменения приводят к развитию местного воспаления с существенным сдвигом в сторону катаболизма. Цепь патологических событий продолжается выработкой провоспалительных цитокинов, таких как матриксные металлопротеиназы, интерлейкины (ИЛ) 1 β и 6, фактор некроза опухоли α . Эти вещества стимулируют в том числе выработку хемокинов, замыкая патологическую цепь еще большей продукцией провоспалительных факторов, что в конечном итоге приводит к усилению болевого синдрома [6–8]. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что накопление активных форм кислорода и окислительный стресс также играют важную роль в патогенезе ОА [9].

Воспалительные изменения и прогрессирование дегенеративных процессов во всех тканях сустава, особенно субхондральной кости, в значительной степени обусловлены воздействием нейропептидов (нейротрансмиттеров), в том числе в сочетании с воздействием провоспалительных цитокинов, при одновременном уменьшении содержания факторов, поддерживающих регенерацию [10, 11]. Импульсом к изучению этого вопроса послужили наблюдения большого числа больных ОА, состояние которых резко ухудшалось после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. У них отмечались интенсивный болевой синдром, энтезопатия, возникновение вторичного синовита. Поэтому есть все основания утверждать, что наиболее четко участие нейротрансмиттеров в поддержании катаболизма суставного хряща, синовиальной оболочки и субхондральной ткани прослеживается в постковидном периоде и при пролонгированной инфекции (long COVID), а само это патологическое состояние может быть отнесено к области невроревматологии (neuro-rheumatology) [12].

Эпидемия COVID-19 вскрыла целый пласт проблем, с которыми приходится сталкиваться пациентам с ОА как во время инфекции, вызванной SARS-CoV-2, так и в постковидном периоде. Хроническое системное воспаление, существенно обостряющееся при COVID-19 или в условиях принудительной гиподинамии (самоизоляция, карантинные мероприятия), в сочетании с неизбежным увеличением массы тела, необходимостью применять больше лекарств, усугублением неврологических и психологических нарушений негативно сказывается на состоянии здоровья пациентов с ОА. И наоборот, состояния, связанные

с хроническим воспалением (не только ОА, но и ожирение, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дефицит эссенциальных микронутриентов и др.), являются фоном для более тяжелого течения коронавирусной инфекции [13]. У пациентов с таким коморбидным фоном инфицирование SARS-CoV-2 обостряет хроническое системное воспаление посредством активации инфламмосомы NLRP3 при участии толл-рецепторов [14]. Нельзя упускать из виду и развитие вторичного ОА, зачастую тяжелого и быстро прогрессирующего, в результате асептического некроза эпифизов крупных костей, развивающегося на фоне COVID-19 как вследствие бурного системного воспаления, так и вследствие терапии глюкокортикоидами при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции [15].

Использование препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита

Гиалуроновая кислота (ГК) является неиммуногенным природным полимером с уникальной вязкоупругой структурой и считается одним из основных компонентов гиалинового хряща.

Основной локус молекул ГК – клеточная стенка хондроцитов. Однако ГК содержится и во внеклеточном матриксе, имея большое значение для гидродинамики тканей, процессов перемещения и пролиферации клеток [16]. ГК связывается с мономерами агрекана (протеогликанового хондроитинсульфата) в присутствии связывающего белка, в результате чего в хряще формируются крупные отрицательно заряженные белковые агрегаты, поглощающие воду. Таким образом, ГК обладает исключительными влагоудерживающими свойствами, образуя гелеобразную среду внутри тканей и тем самым обеспечивая эластичность всей структуры сустава, упругость хряща (устойчивость его к компрессии). По мере старения организма молекулярная масса (длина цепи) гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается, при этом общее ее количество увеличивается [17].

Препараты ГК широко применяются в ревматологии для лечения ОА и патологии околосуставных мягких тканей [18].

Согласно схеме маршрутизации пациента с ОА, представленной в резолюции консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА, препараты ГК должны применяться на втором этапе терапии [1], что полностью согласуется с рекомендациями Европейского общества клинических и экономическими аспектов остеопороза, ОА и скелетно-мышечных заболеваний [19].

Точки приложения действия препаратов ГК – стимуляция и восстановление поврежденного хряща, поскольку, как уже упоминалось, они способствуют адгезии и пролиферации клеток и обладают противовоспалительными свойствами [20].

Согласно данным систематического обзора, посвященного механизмам действия ГК при лечении ОА



Внутрисуставное введение ГК приводит к модификации заболевания не только за счет хондропротективного эффекта, но и за счет синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также за счет противовоспалительного, механического (амортизирующего), анальгетического эффектов и влияния на субхондральную кость. В большинстве источников также указывается, что основным путем реализации механизмов модификации заболевания является связывание ГК со специфическим для нее рецептором CD44 клеточной стенки, а основным процессом реализации этих механизмов – уменьшение апоптоза хондроцитов

КС, внутрисуставное введение ГК приводит к модификации заболевания не только за счет хондропротективного эффекта, но и за счет синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также за счет противовоспалительного, механического (амортизирующего), анальгетического эффектов и влияния на субхондральную кость. В большинстве источников также указывается, что основным путем реализации механизмов модификации заболевания является связывание ГК со специфическим для нее рецептором CD44 клеточной стенки, а основным процессом реализации этих механизмов – уменьшение апоптоза хондроцитов. Дополнительными факторами хондропротекции считаются снижение индуцированного ИЛ-1 β окислительного стресса за счет ингибирования продукции оксида азота в синовиальной оболочке, синтеза простагландина E2 (PGE2), возрастание сверхэкспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) [21].

Реализация указанных выше эффектов позволяет значительно улучшить качество жизни больных ОА и пролонгировать период трудоспособности.

Более того, в крупных исследованиях с анализом баз данных и регистров продемонстрировано, что применение ГК способно значительно отсрочить проведение эндопротезирования КС и ТБС [22–24], что еще раз подчеркивает целесообразность применения курсового лечения ГК.

Связывание ГК с клеточными рецепторами зависит от ее молекулярного размера. Отмечено, что соединения ГК с низкой молекулярной массой (менее 300 кДа) часто вызывают противоположный клеточный ответ по сравнению с ГК с высокой и средней молекулярными массами. Так, исследования на животных моделях ОА показали, что ГК со средней молекулярной массой в целом более эффективна в отношении снижения показателей синовиального

воспаления и восстановления реологических свойств синовиальной жидкости (вискоиндукции), чем ГК с высокой молекулярной массой (более 3 мДа) [25, 26]. Препараты ГК с молекулярным весом до 2,0–2,5 мДа оказывают длительный и долгосрочный анальгетический эффект, выступая антагонистами брадикинина, а высокомолекулярные препараты ГК в большей степени выполняют функцию протеза синовиальной жидкости, поскольку способность крупных молекул (более 3 мДа) связываться с рецепторами CD44 значительно снижена [27].

Место препарата Флексотрон® Плюс в семействе гиалуронатов

Флексотрон® Плюс (компания «СайВижн Байотек Инк.») является высокоочищенным искусственным гиалуронатом натрия с содержанием 20 мг/мл, объемом 3 мл и молекулярной массой 2,0–2,5 мДа для введений с интервалом один раз в неделю. Препарат производится из японской субстанции методом бактериальной ферментации.

Указанная доза продукта со средней молекулярной массой обеспечивает более длительный анальгетический эффект по сравнению с другими препаратами данного класса через механизм снижения уровня PGF2- α и брадикинина. Кроме того, препарат ассоциируется с эффективной вискоиндукцией и уменьшением выраженности синовита.

Таким образом, Флексотрон® Плюс может стать препаратом выбора при ОА крупных суставов второй и третьей стадий по классификации Kellgren – Lawrence, посттравматических изменениях, боли 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале, снижении объема движений, состояниях после ортопедических хирургических вмешательств. Большой объем и достаточно высокая концентрация действующего вещества обеспечивают адекватный лечебный ответ, в том числе при повышенных нагрузках на вовлеченные суставы.

Введение препарата в большем объеме в целом не приводит к удорожанию курса лечения, поскольку уменьшается кратность инъекций – две или три на курс.

Комплексная терапия заключается во введении в схему лечения препарата с меньшей молекулярной массой для достижения целей, более специфичных для низкомолекулярных гиалуронатов (0,5–1,5 мДа), – преимущественного подавления экспрессии PGE2 и быстрого купирования воспаления в суставе и периартикулярных тканях.

Важным является и тот факт, что ГК, полученная в процессе биологической ферментации, характеризуется лучшим профилем безопасности по сравнению с ГК альтернативного происхождения [28].

Оценка эффективности гиалуронатов со средней молекулярной массой

Эффективность применения ГК для лечения ОА первой – третьей стадий многократно подтверждена



в многоцентровых и одноцентровых исследованиях, посвященных в том числе сравнению терапевтического действия препаратов с разной молекулярной массой.

Показано, что максимальный анальгетический эффект после введения препаратов ГК в большинстве случаев наблюдался через три месяца после курса лечения [29]. При этом у пациентов с ОА второй стадии отличный и хороший результат лечения сохранялся дольше при применении ГК со средней молекулярной массой (около 2 мДа) [29].

Анализ результатов лечения 1022 пациентов с ОА ТБС препаратом ГК со средней молекулярной массой показал, что интенсивность боли у лиц 70–80 лет через шесть месяцев после инъекции снижалась в среднем на 29,3%, через 66 месяцев – на 34,6%, через 84 месяца – на 36,1%, у лиц более молодого возраста улучшение происходило быстрее, у лиц старше 80 лет – медленнее и в меньшей степени. Значения индекса Лекена за время наблюдения снизились в среднем на 46–49%. Аналогичные результаты получены и у больных ОА КС [30].

В недавно опубликованной работе российских ученых в отношении лиц с ОА пожилого воз-

раста, имевших коморбидную патологию, отмечено, что у всех пациентов через двое суток после введения гиалуроната со средней молекулярной массой боль в среднем уменьшилась до $55,4 \pm 9,9$ мм, а через шесть месяцев – до $27,3 \pm 17,3$ мм [31].

В обновленных рекомендациях Международного общества исследования остеоартрита указано, что внутрисуставное введение препаратов ГК может оказывать положительный эффект в отношении боли во время и после 12 недель лечения, а также характеризуется более благоприятным долгосрочным профилем безопасности, чем повторные введения глюкокортикоидов [28].

Заключение

Препараты ГК показаны для терапии ОА, в частности коленных суставов, в большинстве случаев. Использование высокоочищенного гиалуроната натрия с содержанием 20 мг/мл, объемом 3 мл и молекулярной массой 2,0–2,5 мДа наиболее целесообразно, когда есть потребность как в длительном анальгетическом воздействии и эффективной вискоиндукции, так и в снижении синовиального воспаления. ☺

Литература

1. Лиля А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022. Современная ревматология. 2022; 16 (6): 106–116.
2. Leifer V.P., Katz J.N., Losina E. The burden of OA-health services and economics. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30 (1): 10–16.
3. James S.L., Abate D., Abate K.H., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392 (10159): 1789–1858.
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
5. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (1): 51–59.
6. Molnar V., Maticic V., Kodvanj I., et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (17): 9208.
7. Jenei-Lanzl Z., Meurer A., Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. Cell. Signal. 2019; 53: 212–223.
8. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017; 11 (3): 121–128.
9. Ahmad N., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Role of iNOS in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects. J. Cell. Physiol. 2020; 235 (10): 6366–6376.
10. Grassel S., Muschter D. Peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in osteoarthritis pathology. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (5): 931.
11. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. Современная ревматология. 2021; 15 (6): 117–123.
12. Сарвилина И.В., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Современные возможности фармакологической коррекции нейтроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. Современная ревматология. 2022; 16 (3): 67–74.
13. Лиля А.М., Чучалин А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А. Важные аспекты терапии ОА в период пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022; 16 (1): 108–114.
14. Chiu H.W., Li L.H., Hsieh C.Y., et al. Glucosamine inhibits IL-1 expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 5603.



15. Бялик В.Е., Каратеев А.Е., Бялик Е.И. и др. Аvascularный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (6): 535–545.
16. Chartrain N.A., Gilchrist K.H., Ho V.B., Klarmann G.J. 3D bioprinting for the repair of articular cartilage and osteochondral tissue. Bioprinting. 2022; 28: e00239.
17. Garantziotis S., Savani R.C. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. Matrix Biol. 2019; 78–79: 1–10.
18. Каратеев А.Е. Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2022; 16 (5): 88–93.
19. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum. 2019; 49 (3): 337–350.
20. Shiroud Heidari B., Ruan R., Vahabli E., et al. Natural, synthetic and commercially-available biopolymers used to regenerate tendons and ligaments. Bioact. Mater. 2022; 19: 179–197.
21. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16: 321.
22. Dasa V., Lim S., Heeckt P. Real-world evidence for safety and effectiveness of repeated courses of hyaluronic acid injections on the time to knee replacement surgery. Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ). 2018; 47 (7).
23. Altman R.D., Lim S., Steen R.G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. PLoS One. 2015; 10 (12): e0145776.
24. Migliore A., Bella A., Bisignani M., et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study. Clin. Rheumatol. 2012; 31 (8): 1187–1196.
25. Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? Semin. Arthritis Rheum. 2002; 32 (1): 10–37.
26. 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 (11): 817–822.
27. Нестеренко В.А., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2021; 15 (5): 57–61.
28. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27 (11): 1578–1589.
29. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии ОА коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 560–569.
30. Migliore A., Frediani B., Gigliucci G., et al. One-year follow-up showing effects of single intra-articular injection of hyaluronic acid (1,500-2,000 kDa) in symptomatic knee osteoarthritis. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2018; 32 (6): 1433–1441.
31. Олюнин Ю.А., Щендригин И.Н. Внутрисуставные инъекции в лечении ОА. Современная ревматология. 2022; 16 (1): 97–102.

The Role of Sodium Hyaluronate with the Average Molecular Weight in the Treatment of Large Joints Osteoarthritis on the Example of the Drug Flexotron Plus

G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, ggridneva@mail.ru

The main goals of osteoarthritis (OA) treatment in the initial treatment are the relief of pain, prevention of relapses and slowing of the disease progression. Further management of a patient with OA should be carried out with the use of modern medicines and medical devices selected taking into account the specifics of the course and phenotype of OA.

The special place in the therapeutic scheme is given to derivatives of hyaluronic acid (HA). HA compounds obtained by bacterial fermentation and having an average molecular weight of 2.0–2.5 mDa are effective and relatively safe for relieving pain and achieving treatment goals. According to the data obtained, the need for endoprosthesis of large joints in patients receiving HA drugs occurs much later.

Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, knee joint, regeneration

БОЛЬШОЙ ПЛЮС!

ФЕРМАТРОН® ПЛЮС

2.0 мл

Ферматрон Плюс
Получено АО "Синтева Плюс"
125021 г. Москва, Ступинская 1980, д. 11
Тел. +7 800 775-77-20
Регистрационное удостоверение
№ ФСЗ 2010/08749 от 24.12.2010
Торговая марка: Сиддхантика, Сиддхантика Карибейск

Было

Стало

1,5%

2%

2 мл

3 мл

30 мг

60 мг

Флексотрон® ПЛЮС

Флексотрон® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций на основе гиалуроната натрия. 20 мг/мл 3,0 мл. Один предварительно наполненный шприц.

3 мл

НОВИНКА

ФЛЕКСОТРОН® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

flexotron.ru