

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

НИКИТИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ТАРАСОВ ИВАН ВАЛЕРЬЕВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, тел. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

ПЕРОВА НАДЕЖДА ВИКТОРОВНА, докт. биол. наук, зам. директора по научно-практической работе АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Россия, 123557, Москва, Большой Тишинский пер., 43/20, стр. 2, тел. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

ЧУКУМОВ РИНАТ МАРАТОВИЧ, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ГУСАРОВ ДАНИИЛ ЭДУАРДОВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Реферат. Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов занимают ведущее место среди всех заболеваний суставов и являются основной причиной заболеваемости, ограничения активности, инвалидизации и снижения качества жизни у больных старше 45 лет. **Цель** — изучить современные данные по проблеме этиологии, патогенеза и лечения остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов. **Результаты и их обсуждение.** В работе описаны этиологические факторы, способствующие возникновению остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, а также патогенетический механизм и клинико-диагностические критерии. Проведен анализ эффективности основных методов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний. Описано использование комбинированных препаратов биополимеров. Определены показания и противопоказания введения биополимерного гетерогенного гидрогеля «Сферогель». **Заключение.** Применение внутрисуставных инъекций оказывает положительное действие на симптомы остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, демонстрирует купирование болевого синдрома и улучшение функциональной активности сустава. Необходимы дополнительные исследования применения комбинированных биополимерных препаратов.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, остеоартроз, биополимерный гетерогенный гидрогель, регенерация, хондроциты.

Для ссылки: Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава / А.А. Никитин, И.В. Тарасов, Н.В. Перова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 89—96.

MODERN METHODS OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF ARTHROSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

NIKITIN ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of maxillofacial surgery, Head of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

TARASOV IVAN V., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2, tel. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

PEROVA NADEZHDA V., D. Biol. Sci., deputy director of the Institute of Biomedical Research and Technology, Russia, 123557, Moscow, Bolshoy Tishinskiy lane, 43/2, bld. 2, tel. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

CHUKUMOV RINAT M., C. Med. Sci., researcher of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

GUSAROV DANIIL E., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

Abstract. Degenerative-dystrophic diseases of joints take a leading place among all diseases of the joints and are a major cause of morbidity, activity limitations, disability and loss of quality of life in patients older than 45 years. **Aim.** To study current data on the problem of etiology, pathogenesis and treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint. **Material and methods.** Review of publications of local and foreign authors. **Results and discussion.** The paper describes etiological factors that contribute to osteoarthritis of the temporomandibular joint as well as the pathogenic mechanism and clinical diagnostic criteria. Analysis of the effectiveness of the main treatment for degenerative diseases. We describe the use of combined biopolymers. Indications and contraindications of introducing heterogeneous biopolymer hydrogel Sferogel. **Conclusion.** The use of intra-articular injection has a positive effect on symptoms of osteoarthritis of the temporomandibular joint, demonstrating relief of pain and improving functional ability of the joint. The necessity in additional studies of the combined use of biopolymer products.

Key words: temporomandibular joint, osteoarthritis, heterogeneous biopolymer hydrogel, regeneration, chondrocytes.
For reference: Nikitin AA, Tarasov IV, Perova NV, Chukumov RM, Gusarov DE. Modern methods of minimally invasive treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 89—96.

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов занимают ведущее место среди всех заболеваний суставов и являются основной причиной заболеваемости, ограничения активности, инвалидизации и снижения качества жизни у больных старше 45 лет. В терминологии МКБ-10 такие заболевания объединяются термином «остеоартроз» (ОА). ОА объединяет группу заболеваний различной этиологии, характеризующихся повреждениями суставов, в частности суставного хряща, а также примыкающей кости, синовиальных компонентов и периартикулярных мышц. Развитие ОА является биомеханическим процессом, в котором суставы патологически отвечают на механическую нагрузку, что приводит к деградации суставного хряща и ремоделированию поверхности примыкающей кости [1].

Повреждение сустава при ОА характеризуется утончением хряща и сужением суставной щели, формированием остеофитов и субхондральных кист, деформацией сустава. При этом в патологический процесс вовлекаются также субхондральная кость, синовиальная оболочка, суставные связки и сухожилия, окружающие мышцы и нервные ткани. Это приводит к возникновению болей при нагрузке на сустав, скованности после состояния покоя, гипертрофии синовиальной оболочки и формированию выпота в полости сустава, ограничению объема движений и общему снижению функции сустава.

Факторами, влияющими на развитие ОА, могут быть системные нарушения, аномалии развития сустава, предшествующие травмы или операция на суставе, воспалительные заболевания сустава. Системные факторы включают в себя возраст, пол, расу, генетическую предрасположенность и факторы питания. Суставные хрящи с возрастом становятся тоньше, а периартикулярные мышцы — более слабыми. Хондроциты, не восполняющиеся в течение жизни, также стареют и становятся менее восприимчивыми к факторам роста, вследствие чего меняется хрящевой матрикс. В результате возрастных изменений сустав становится более восприимчивым к травмам. К развитию ОА более восприимчивы женщины, особенно после менопаузы за счет гормональной перестройки. Дефицит витаминов D и K при нарушениях питания может потенцировать развитие ОА [2].

Любая травма сустава ведет к нарушению основной функции хряща — распределению нагрузки по всей поверхности сустава, вследствие чего от неправильного перераспределения нагрузки страдает прилегающая кость. Чрезмерная нагрузка на некоторые участки кости, а также повреждение связок сустава могут приводить к развитию ОА. ОА может вызываться первичными или вызванными травмами, воспалительными заболеваниями суставов. Высвобождение цитокинов и других сигнальных молекул приводит к переключению синовиальных фибробластов и макрофагов, а также хондроцитов

хряща на катаболические процессы. За счет этого потенцируется повреждение тканей и увеличивается чувствительность к нагрузке на сустав. Основными провоспалительными цитокинами являются IL-1 β , TNF и IL-6. Существует гипотеза, что воспаление суставов при ОА может поддерживаться с участием молекул, высвобождаемых при повреждении хряща и активации иммунного ответа. Такими молекулами являются фибромодулин и некоторые богатые лейцином протеогликаны [3].

Этиологические факторы и патогенетический механизм

Развитие ОА височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) зависит от различных факторов: 1) возраста; 2) генетической предрасположенности; 3) предшествующих травм (травма сустава, переломы нижней челюсти, длительные неблагоприятные нагрузки или микротравма); 4) нарушений в работе сустава или окружающих мышц (нестабильность ВНЧС, неадекватная мышечная сила, несостоятельность связочного аппарата сустава, дискэктомия ВНЧС); 5) системных факторов (генерализованный ОА, инфекции, идиопатический дегенеративный процесс, аномалии развития сустава) [1, 2].

Патогенез ОА ВНЧС включает в себя длительный воспалительный процесс. Механические или метаболические факторы приводят к раннему повреждению хряща. Это начинает серию биомеханических изменений твердых и мягких тканей сустава, запуская иммунный ответ. Иммунные клетки потенцируют уже имеющееся воспаление, высвобождая медиаторы воспаления. Затем активируется система комплемента, выделяя вещества, усугубляющие повреждение хряща — металлопротеиназы и простагландин E. Весь процесс приводит к деградации суставного хряща и ремоделированию субхондральной кости вследствие локального воспалительного ответа [2].

Клинико-диагностические критерии

ОА ВНЧС обычно протекает благоприятно. Клиническое течение может быть разделено на три прогрессирующие фазы с периодами ремиссии и регенерации хряща. Начальная стадия может занимать 2,5—4 года. Клинически она проявляется в наличии щелкающих звуков при нагрузке на ВНЧС и периодической блокировке сустава. Промежуточная фаза, ассоциированная с разрушением ВНЧС, длится в среднем от 6 мес до 1 года. Клинически пациент может ощущать спонтанную боль в суставе в покое или при нагрузке, ограничение открытия рта, скрежещущие звуки в суставе. В поздней фазе отсутствует дегенеративная активность, фаза продолжается до 6 мес. При этом отсутствует боль в суставе, могут присутствовать или отсутствовать ограничение открытия рта и звуки при нагрузке на сустав. Весь процесс от начальной до конечной

стадии занимает в среднем 5,5 года. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль, ограничение функций сустава и суставные звуки. Боль преобладает на начальных стадиях вследствие присутствия синовита. Она может сопровождаться скованностью сустава, ограничением открытия рта, увеличением чувствительности к холоду и влаге и проходит в покое либо после использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обычно присутствует утренняя скованность в течение более чем 30 мин. На поздних стадиях может проявляться ремоделирование костей лицевого скелета с отклонением подбородка от поврежденной стороны и нарушением прикуса [1, 3].

Диагноз ОА ВНЧС ставится на основании анамнеза пациента, данных физикального осмотра и инструментальных исследований сустава [рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)]. Дополнительную информацию может дать анализ крови на СОЭ и С-реактивный белок как показатель воспаления. Для дифференциальной диагностики может выполняться анализ на ревматоидный фактор.

Наиболее часто встречающимися морфологическими изменениями при ОА ВНЧС являются уплощение передней поверхности мышелка нижней челюсти, эрозии и неоднородности суставной поверхности, уплощение суставной поверхности височной части сустава, субхондральные кисты, остеофиты.

Рентгеноисследование, МРТ и КТ имеют различную чувствительность диагностики ОА ВНЧС. По данным R. Poveda-Roda et al., с помощью рентгеноисследования заболевание полноценно диагностируется только у 84,6% пациентов. При этом уплощение суставных поверхностей обнаруживается в 38,5% случаев, остеофиты — в 7,8% случаев. МРТ-диагностика у тех же больных дает гораздо лучшие результаты: ОА ВНЧС диагностируется у 100% обследованных больных, уплощение поверхностей сустава — в 76,9% случаев, остеофиты — в 76,9% случаев, эрозивные изменения костей — в 30,8% случаев.

По мнению ряда исследователей, лучшую визуализацию изменений костных структур дает КТ, в том числе конусно-лучевая КТ. M. Ahmad et al. сравнили надежность и чувствительность различных методов исследования и показали, что КТ является наилучшим методом по соотношению надежности и чувствительности (для рентгеноисследования это отношение неадекватно, МРТ занимает среднюю позицию). Корректная диагностика ОА ВНЧС методом рентгеноисследования была достигнута в 19% случаев, методом МРТ — в 59% случаев, КТ — в 84% случаев. В качестве дополнительного инструментального метода также может быть использована ультрасонография. С ее помощью можно визуализировать капсулу сустава, суставной диск и мышелок нижней челюсти с латеральной стороны, медиальные стороны этих структур недоступны. По сравнению с МРТ патология ВНЧС с помощью ультрасонографии диагностируется в 83% случаев [4].

Анализ основных методов лечения

Лечение ОА ВНЧС основывается на базе клинической симптоматики, стадии заболевания и предшествующих факторов риска. Лечение должно быть направлено на подавление активности воспалительного процесса, сохранение функции сустава, предотвращение дальнейшей деформации сустава и облегчение боли. Применяемое лечение является в основном симптоматическим, поскольку исследования показывают, что нехирургическое лечение может быть успешным.

Большинство рекомендаций по лечению ОА ВНЧС являются такими же, как при ОА коленного или тазобедренного сустава. Нефармакологическое лечение включает в себя физиотерапию области сустава, применение электрической стимуляции нервов, лазерной терапии и акупунктуры. По данным G. Jamtvedt et al., применение стимуляции нервов, акупунктуры и лазерной терапии существенно уменьшает болевые ощущения. Обучение пациента включает в себя инструкцию по переходу на более мягкую диету, избегание чрезмерного открывания рта, употребления жевательной резинки. В купировании боли и ощущения скованности может помочь аутомассаж области ВНЧС, однако он не оказывает влияния на объем движений в суставе [4].

Фармакологическое лечение включает в себя применение ацетаминофена, селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (НПВП), местных НПВП, внутрисуставных инъекций кортикостероидов и биополимеров, в том числе гиалуроновой кислоты, глюкозамина и/или хондроитинсульфата и диацереина для редукции структурных эффектов заболевания, а также центральных анальгетиков для облегчения рефрактерной боли.

Ацетаминофен является одним из наиболее старых и используемых веществ в фармакотерапии ОА из-за безопасности, эффективности и цены. Он рекомендуется для симптоматического лечения пациентов и купирования болевых ощущений средней силы. Хотя его эффективность в уменьшении боли не так высока, как у НПВП, он наиболее предпочтителен из-за безопасности применения и поэтому часто используется как препарат первой линии. Максимальная доза ацетаминофена составляет 4 г/сут. Последние исследования показали, что высокие дозы ацетаминофена (> 3 г/сут) обладают тем же риском возникновения осложнений со стороны ЖКТ, как и традиционные неселективные НПВП. Длительное постоянное использование ацетаминофена может повышать риск развития гипертензии так же, как НПВП. Ацетаминофен является слабым ингибитором циклооксигеназы-1 и -2, поэтому всегда существует риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек. Смеси ацетаминофена с НПВП следует применять с осторожностью; с целью избегания побочных эффектов пероральные НПВП могут быть заменены местными. Ацетаминофен должен использоваться с осторожностью у алкоголиков и больных с проблемами печени. НПВП особенно по-

лезны при лечении ОА ВНЧС из-за двойного эффекта в уменьшении боли и воспаления. Уменьшение воспалительного процесса автоматически тормозит дегенеративный процесс в суставе. Метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показывает, что НПВП имеют умеренную кратковременную эффективность при лечении ОА по сравнению с плацебо. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, эторикоксиб) обладают сравнимой эффективностью с традиционными НПВП. Их применение показано больным с высокими сердечно-сосудистыми и гастроинтестинальными рисками.

По рекомендациям ассоциации American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), European League Against Rheumatism (EuLAR), Osteoarthritis Research Society International (ORSI) и National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) до использования пероральных НПВП могут быть использованы местные НПВП в виде мазей и гелей.

Метаанализ двойных слепых плацебоконтролируемых исследований местного применения НПВП, проведенный J.M. Bjordal et al., показал значимые клинические эффекты по сравнению с плацебо. В частности, местное применение диклофенака и кетопрофена дает значимый клинический эффект, сравнимый по силе с пероральными НПВП. При этом применение местных НПВП по сравнению с пероральными более безопасно из-за меньшей частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Значимый клинический эффект по сравнению с плацебо также дает местное применение смеси раствора диклофенака натрия и диметилсульфоксида. Местное применение салицилатов и капсаицина не показывает эффективность в клинических исследованиях. Кроме того, они могут вызывать серьезные побочные эффекты — отравления, капсаицинуиндуцированную нервную десенсибилизацию и способность повышать риск язв ЖКТ у пациентов с диабетом [4].

В случае тяжелого болевого синдрома, не купируемого ацетаминофеном и/или НПВП, рекомендуется использовать анальгетики центрального действия. Для облегчения хронической боли при ОА может быть эффективным дулоксетин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Он может быть использован как независимо, так и в сочетании с НПВП. Трамадол, слабый агонист-антагонист опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата серотонина, также может быть эффективным в терапии по облегчению боли. В особенно тяжелых случаях для кратковременного купирования боли могут быть использованы опиатные анальгетики, однако они не подходят для длительной терапии.

Также для симптоматического лечения ОА ВНЧС используются препараты замедленного действия — диацереин, глюкозамин сульфат, хондроитинсульфат. Основными их отличиями от НПВП являются отсроченное начало действия, продолжающийся эффект после окончания приема препарата, потенциальный структурный (модифицирующий заболевание) эффект. Однако результаты исслед-

ований их применения для лечения ОА довольно противоречивы.

Диацереин — производное антрахинона, ингибирует продукцию IL-1 и уменьшает повреждение хряща. Согласно метаанализам литературы, применение диацереина показывает малый, но значимый клинический эффект по сравнению с плацебо. Потенциальный структурный эффект был описан в трехлетнем плацебоконтролируемом исследовании данных 507 пациентов. Прогрессирование заболевания по данным рентгеноисследования — сужение суставной щели — замедлялось в группе пациентов, принимавших диацереин, по сравнению с плацебо.

Глюкозамин является веществом, получаемым из хитина крабов и креветок. Вещество «глюкозамин сульфат» является официально зарегистрированным фармацевтическим препаратом в Европе (кроме Соединенного Королевства). Ряд плацебоконтролируемых рандомизированных исследований показал структурные эффекты применения глюкозамина у пациентов с ОА: статистически значимое уменьшение процесса сужения суставной щели по сравнению с плацебо. Последующее наблюдение за пациентами, участвовавшими в этих исследованиях, позволило предположить, что трехлетняя терапия глюкозамина сульфатом может снизить будущий риск необходимости хирургического лечения ОА. По данным C. Li et al., применение глюкозамина в комбинации с препаратами глюкокуроновой кислоты может уменьшить боль и улучшить функцию сустава. Крупное исследование данных 3238 пациентов в США наоборот не показало значимых различий эффектов применения глюкозамина сульфата по сравнению с плацебо. В другом исследовании не было найдено отсроченных эффектов в течение 2 лет.

Хондроитинсульфат — макромолекула, являющаяся основой для формирования коллагена. Симптоматические эффекты применения хондроитинсульфата являются такими же, как для глюкозамина. Два рандомизированных плацебоконтролируемых исследования показали небольшой, но значимый эффект по уменьшению сужения суставной щели у пациентов с ОА.

В случае недостатка эффективности местного и перорального применения НПВП используют внутрисуставные инъекции местных анестетиков и кортикостероидов. Обычно для этих целей используется *метилпреднизолон* и *триамцинолона ацетонид*. Метаанализ литературы показывает, что такое лечение является немногим более эффективным для уменьшения боли, чем традиционное нехирургическое лечение. Максимальная эффективность внутрисуставных инъекций кортикостероидов наступает менее чем через неделю после инъекции, длительность эффекта составляет 3 мес и больше. Системные побочные эффекты развиваются редко и включают в себя аллергические реакции, подъем уровня сахара крови у больных диабетом и длительные эффекты типа жировой атрофии.

Методами *хирургического лечения* ОА ВНЧС могут быть лаваж с удалением поврежденных тканей и артропластика или полная замена сустава. Лаваж

сустава, выполняемый эндоскопически, позволяет удалить поврежденные ткани, включая микро- и макроскопические фрагменты хряща и кристаллы кальция пирофосфата, которые могут провоцировать синовит и возрастание болевых ощущений. При этом может выполняться очистка суставных поверхностей и диска, удаление остеофитов, ограничивающих объем движения сустава, удаление воспаленной синовиальной оболочки. Однако ряд рандомизированных исследований этой процедуры не показал эффективность по сравнению с хирургией и стандартным лечением ОА.

Полная замена сустава является «золотым стандартом» хирургического лечения ОА ВНЧС из-за эффективности в облегчении боли и восстановлении функции сустава. Показаниями к замене сустава являются тяжесть боли и степень ограничения подвижности сустава, влияние заболевания на качество жизни и наличие средних или тяжелых изменений структуры сустава по данным инструментальных исследований.

Перспективным методом нехирургического лечения ОА ВНЧС является *вискосупплементация*. Она заключается во внутрисуставных инъекциях биополимеров, в частности гиалуроновой кислоты, являющихся компонентами нормальной синовиальной жидкости и хряща. Вискосупплементация эффективна как при первичном, так и при вторичном ОА. Она имеет анальгетическое, противовоспалительное, анаболическое и хондропротективное действие и влияет на прогрессирование заболевания.

Использование комбинированных препаратов биополимеров

Отечественными учеными было разработано новое поколение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей с высокими регенераторными свойствами «Сферогель». По композиции такие гидрогели состоят из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей сельскохозяйственных животных [5]. Гидрогель состоит из двух частей, смешанных в определенном соотношении, — твердой части из микрокапсул сшитого гидролизата и жидкой части из исходного гидролизата. Основными компонентами «Сферогеля» являются:

- пептиды частично гидролизованного коллагена;
- протеогликаны:
 - гиалуроновая кислота;
 - хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат;
 - дерматансульфат;
 - гепарин, гепарансульфат;
- гликопротеины:
 - белки — антитела, интерфероны, белки системы комплемента и плазмы крови, рецепторные белки;
 - моносахариды — глюкоза, фруктоза, манноза, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловая кислота.

Таким образом, «Сферогель» включает практически все основные компоненты внеклеточного матрикса эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения.

Обычные биоимплантаты коллагена рассасываются в течение 3—4 нед, что приводит к формированию рубцовой ткани. В связи с этим иногда микрокапсулы гидрогеля изготавливаются из коллагена животного происхождения не ниже VII типа. Такой подход исключает нежелательные иммунные реакции, а также позволяет существенно увеличить время его биорезорбции (до 1 года) по сравнению с обычными биоимплантатами из коллагена.

Механизм действия имплантируемого гидрогеля заключается в регенеративном и трофическом эффекте на окружающие ткани, стимуляции процессов дифференциации и пролиферации клеток. Клетки, в свою очередь, синтезируют собственный внеклеточный матрикс, которым постепенно замещается резорбирующийся гель.

«Сферогель» изначально разрабатывался как клеточный матрикс для использования при ауто-трансплантации стволовых клеток при лечении травм спинного мозга. Так, И.С. Брюховецким и соавт. в исследовании на крысах «Сферогель» был испытан в качестве основы для пересадки нейроэпителиальных клеток [6]. При этом гелю отводилась роль моста между поврежденными участками спинного мозга, также он служил питательной средой для клеточных элементов, которые индуцировали прорастание аксонов нервных клеток через поврежденные участки. Авторами было показано формирование качественно иного рубца между поврежденными участками ткани. Если обычно при травмах спинного мозга формируется типичный глиально-соединительнотканый рубец, то в случае использования «Сферогеля» рубец заполнялся новообразованными микрососудами и нервными волокнами. Это создавало более благоприятные условия для регенерации аксонов без образования глиальной демаркационной линии.

Тем не менее области возможного применения «Сферогеля» довольно обширны и включают в себя лечение эрозий роговицы, профилактику формирования грубых послеоперационных рубцов, ревитализацию кожи для создания косметического эффекта, хирургическое лечение травм нервов и сухожилий, использование в качестве искусственной синовиальной жидкости при ОА различной локализации.

При введении в суставы гидрогель действует следующим образом:

- инициирует процессы восстановления суставного хряща, синовиальной оболочки и связочного аппарата сустава;
- восстанавливает смазывающие, фильтрующие и демпферные свойства синовиальной жидкости, повышая ее вязкость;
- уменьшает механическую нагрузку на суставные поверхности и восстанавливает поврежденные ткани, опосредованно влияя на факторы воспаления;
- продлевает и потенцирует действие других лекарственных препаратов, введенных вместе с гелем.

Основными показаниями использования «Сферогеля» при ОА различных суставов являются уменьшение интенсивности боли у больных при неэффективности или невозможности применения НПВП, неэффективности немедикаментозного лече-

ния, а также с целью функционального улучшения работы суставов у всех больных ОА и профилактики ОА после операционных вмешательств.

Типы выпускаемых форм «Сферогеля» для применения при ОА включают в себя «Сферогель-лайт» (light) со временем резорбции от 1 нед до 1 мес, «Сферогель-медиум» (medium) — от 1 до 6 мес, «Сферогель-лонг» (long) — от 6 мес до 1 года. При использовании «Сферогеля-лайт» рекомендуемый курс лечения включает три инъекции в полость сустава с интервалом в 2—3 нед. Максимальной рекомендуемой дозой являются 6 инъекций в течение полугода с интервалом между курсами не менее 4 нед. При положительном ответе на лечение длительность эффекта составляет минимум 26 нед. При этом воздействие ограничивается только пораженным суставом без развития системного эффекта. «Сферогель-медиум» приносит долговременный эффект после однократного использования. При этом восстанавливается общая функция сустава и снижается интенсивность болевого синдрома на срок до полугода. «Сферогель-лонг» эффективен до 1 года после однократной инъекции, однако его рекомендуют использовать только после последовательного прохождения курсов «Сферогеля-лайт» и медиум.

Противопоказаниями применения «Сферогеля» при ОА являются наличие воспалительных процессов в пораженном суставе и окружающих его тканях, венозного или лимфатического стока конечности на стороне пораженного сустава, нейропатий различного генеза, аллергических реакций на компоненты препарата. Кроме того, введение геля противопоказано при выраженном сепсисе, подагре, сахарном диабете, мочекаменной болезни [7].

Клинические исследования применения «Сферогеля» подтверждают его свойства и эффекты у больных ОА. Так, Р.С. Сайковский и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование применения препарата у больных гонартрозом. Препарат вводился трехкратно с интервалами в 1 нед. Результаты использования оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале WOMAC в горизонте до 12 нед. У больных, которым вводился «Сферогель», статистически значимо по сравнению с плацебо уменьшились оценки интенсивности боли по ВАШ и WOMAC, утренняя скованность, возросли общие функциональные способности коленных суставов. Авторы предполагают, что в краткосрочном периоде действие «Сферогеля» основывается на стимуляции регенерации хряща и удержании в полости сустава биологически активных веществ. При этом авторы указывают на необходимость проведения исследований более долгосрочного применения препарата с отслеживанием отдаленных результатов [8, 9].

Показания для введения биополимерного гетерогенного гидрогеля

• Первичный или вторичный остеоартроз ВНЧС I—III стадии.

• Профилактика остеоартроза после оперативного вмешательства.
• Хондромалиция.

Противопоказания для введения биополимерного гетерогенного гидрогеля

• Индивидуальная непереносимость (в том числе гиперчувствительность в анамнезе) на птичий или животный белок.

- Явный синовит.
- Активная стадия аутоиммунного заболевания.
- Прохождение курса иммунотерапии.
- Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околоуставных тканях, обострение инфекционных заболеваний.
- Наличие признаков активного заболевания кожи, повреждений или кожной инфекции в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.
- Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов).

Лечение остеоартроза ВНЧС с применением биополимерного гетерогенного гидрогеля

В нашей клинике было проведено лечение 5 пациентам с различными формами и проявлениями остеоартроза ВНЧС. Для чистоты исследования дополнительные методы лечения не использовались. Установлена субъективная оценка, выражающаяся в купировании болевого синдрома, исчезновении хруста, улучшении функциональной активности сустава.

Обоснование необходимости дополнительных исследований применения комбинированных биополимерных препаратов

Остеоартрозы по-прежнему занимают первое место среди всех заболеваний суставов, значительно влияя на качество жизни больных. Распространенность ОА ВНЧС достигает 16% в общей популяции, 36% в популяции — люди пожилого возраста. Помимо общего снижения функциональности сустава пациенты часто страдают от депрессии, стресса, нарушений сна. Диагностика ОА ВНЧС часто затруднена из-за недостаточной выраженности клинических проявлений на ранних стадиях и несовершенства некоторых методов его диагностики.

Лечение ОА ВНЧС в основном является симптоматическим и направлено на облегчение боли, сохранение функции сустава и предотвращение дальнейшей деформации сустава. Рекомендации по лечению ОА ВНЧС практически полностью соответствуют таковым для ОА других суставов. Обычно используются ацетаминофен и НПВП местно и *per os*. Существуют экспериментальные и клинические исследования применения хондропротекторов — глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата. Однако зачастую положительный эффект этих препаратов ставится под сомнение. Иногда практикуются хирургические вмешательства на ВНЧС — лаваж с удалением поврежденных тканей, артропластика или полная замена сустава.

Тем не менее из-за несовершенства нехирургических методов лечения ОА ВНЧС остается потребность в препаратах, облегчающих боль, замедляющих прогрессирование заболевания и восстанавливающих поврежденный суставной хрящ. Для этих целей используются препараты коллагена, гиалуроновой кислоты, различных белков, факторов роста, стволовых клеток, комбинированные биополимерные препараты. Препараты коллагена существенно облегчают болевые ощущения, снижают прогрессирование ОА и помогают в восстановлении хряща. Препараты гиалуроновой кислоты в ряде исследований показывают положительный эффект в лечении и предотвращение развития ОА, однако большинство положительных эффектов не признается клинически значимыми. Препараты различных белков и стволовых клеток также существенно снижают степень повреждения хряща и в некоторых случаях облегчают боль.

Разработанные сравнительно недавно комбинированные препараты, содержащие в себе практически все основные компоненты внеклеточного матрикса, по данным экспериментальных исследований, оказывают положительное влияние на интенсивность боли и восстановление костных и хрящевых структур. Однако клинических исследований их применения при ОА различных суставов, в том числе ОА ВНЧС, крайне мало. В связи с этим необходимы дополнительные исследования применения комбинированных биополимерных препаратов при ОА ВНЧС.

Выводы:

1. Применение внутрисуставных инъекций оказывает положительное действие на симптомы остеоартроза ВНЧС, демонстрирует купирование болевого синдрома и улучшение функциональной активности сустава.

2. Препарат показывает очень хорошую совместимость.

3. Побочных эффектов применения не было отмечено ни в одном случае.

4. Есть необходимость дополнительных исследований применения комбинированных биополимерных препаратов и оценка отдаленных результатов лечения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anatomy of the temporomandibular joint / X. Alomar, J. Medrano, J. Cabratosa [et al.] // Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. — 2007. — № 28. — P.170—183.
2. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction

in an elderly population / H. Sato, T. Osterberg, M. Ahlqwist [et al.] // Acta odontologica Scandinavica. — 1996. — Vol. 54, № 6. — P.384—390.

3. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint / X.D. Wang, X.X. Kou, J.J. Mao [et al.] // Journal of Dental Research. — 2012. — Vol. 91, № 5. — P.499—505.
4. *Перова, Н.В.* Дифференцированный подход к доклинической оценке биологической безопасности имплантатов: дис. ... д-ра биол. наук / Перова Надежда Викторовна; ГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов». — М., 2004. — 221 с.
5. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов / В.И. Севастьянов [и др.]. — М.: Триада, 2012. — 27 с.
6. *Брюховецкий, И.С.* Морфохимическая характеристика спинного мозга крыс после торакальной сегментэктомии и трансплантации полимерного коллагенового нейроматрикса «Сферогель-Э»™ с инкорпорированными обкладочными нейроэпителиальными клетками / И.С. Брюховецкий, И.В. Дюйзен, П.А. Мотавкин // Гены и клетки. — 2008. — Т. 3, № 2. — С.57—62.
7. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс «Сферогель» для биоискусственных органов и тканей / Ю.В. Порунова, Н.В. Перова, В.Ф. Урьяш [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2003. — № 4. — С.46—49.
8. *Севастьянов, В.И.* Биополимерный гетерогенный гидрогель «Сферо@гель» — инъекционный биодegradуемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины / В.И. Севастьянов, Н.В. Перова // Практическая медицина. — 2014. — Т. 8, № 84. — С.110—116.
9. Эффективность применения препарата «Сферогель» для лечения гонартроза / Р.С. Сайковский, Н.А. Савенкова, А.В. Аверьянов, А.В. Лисица // Клиническая практика. — 2013. — № 3. — С.4—10.

REFERENCES

1. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero J, Lorente M, Serra I, Monill J, Salvador A. Anatomy of the temporomandibular joint. Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. 2007; 28: 170—183.
2. Sato H, Osterberg T, Ahlqwist M, Carlsson GE, Grondahl HG, Rubinstein B. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction in an elderly population. Acta Odontol Scand. 1996; 54 (6): 384—90.
3. Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. J Dent Res. 2012; 91 (5): 499—505.
4. Perova NV. Differentirovannyj podhod k doklinicheskoj ocenke biologicheskoj bezopasnosti implantatov [Differentiated approach to the pre-clinical evaluation of biological safety of implants]. Moskva (Moscow). 2004; 221 p.
5. Sevastyanov VI, Perova NV, Saikovskij RS, Solovieva IV. Primenenie iniekcionnyh form biopolimernyh geterogennyh gidrogelej pri degenerativno-distroficheskih porazhenijah sustavov [The use of injectable biopolymer heterogeneous hydrogels with degenerative lesions of the joints]. Moskva [Moscow]: Triada. 2012; 27 p.
6. Brjuhoveckij IS, Djujzen IV, Motavkin PA. Morfohimicheskaja harakteristika spinnogo mozga krysv posle torakal'noj segmentjektomii i transplantacii polimernogo kollagenovogo nejromatriksa «Sferogel'-Je»™ s inkorporirovannyimi obkpadochnymi nejrojepitelial'nymi kletkami [Morpho-

- chemical characteristic of the spinal cord of rats after transplantation of thoracic segmentectomy and polymeric collagen neyromatriksa «Sferogel-E»™ with incorporated obkpadochnymi neuroepithelial cells]. *Geny i kletki* [Genes and cells]. 2008; 3 (2): 57-62.
7. Porunova JuV, Perova NV, Ur'jash VF et al. Biodegradiruemyj kollagensoderzhashhij matriks Sferogel' dlja bioiskusstvennyh organov i tkanej [Biodegradable collagen-containing matrix Sferogel for bioartificial organs and tissues]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2003; 4: 46–49.
 8. Sevastyanov VI, Perova NV. Biopolimernyj geterogennyj gidrogel' Sferogel' — in'ekcionnyj biodegradiruemyj implantat dlja zamestitel'noj i regenerativnoj mediciny [Biopolymer heterogeneous hydrogel Sfero®GEL — an injectable biodegradable implant for replacement and regenerative medicine]. *Prakticheskaja medicina* [Practical Medicine]. 2014; 8 (84): 110–116.
 9. Sajkovskij RS, Savenkova NA, Aver'janov AV, Lisica AV. Jefferektivnost' primenenija preparata Sferogel' dlja lechenija gonartroza [The effectiveness of Sferogel drug for the treatment of gonarthrosis]. *Klinicheskaja praktika* [Clinical practice]. 2013; 3: 4–10.