

С.Ю. Косяга,

д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии
детского возраста

С.О. Воинова,

аспирант кафедры стоматологии детского
возраста

Приволжский исследовательский
медицинский университет (НижГМА)

Опыт применения гиалуроновой кислоты в лечении эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта

Резюме. В статье приведены обобщенные данные отечественных и зарубежных авторов о физико-химических свойствах и роли гиалуроновой кислоты в регуляции процесса заживления воспалительных поражений слизистой оболочки рта. Обоснована необходимость и целесообразность использования гиалуроновой кислоты в комплексном лечении эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки рта. Подробно рассмотрен клинический случай использования геля «Гиалудент» на основе гиалуроновой кислоты в лечении рецидивирующего афтозного стоматита.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, рецидивирующий афтозный стоматит, Гиалудент, соединительная ткань, воспаление

Summary. The article summarizes the data of domestic and foreign authors on the physical and chemical properties and the role of hyaluronic acid in the regulation of the healing process of the inflammatory lesion of the oral mucosa. The necessity and expediency of using hyaluronic acid in the complex treatment of erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa is substantiated. The clinical case of the use of the hyaluronic acid-based gel "Hialudent" in the treatment of recurrent aphthous stomatitis is considered in detail.

Key words: hyaluronic acid, recurrent aphthous stomatitis, "Hialudent", connective tissue, inflammation

Соединительная ткань представляет собой комплекс тканей организма мезенхимального происхождения, занимающих межклеточное пространство. Уникальность ткани, с одной стороны, определяется ее присутствием в организме в 4 формах — волокнистой (связочный аппарат), твердой (костная ткань), гелеобразной (хрящевая ткань, межклеточное вещество) и жидкой (кровь, лимфа, межклеточная, синовиальная и спинномозговая жидкости). С другой стороны, избыток внеклеточного матрикса позволяет соединительной ткани выполнять роль активной физиологической системы, которая определяет протекание процессов внутренней среды организма. Внутриклеточный матрикс сформирован сложной сетью многочисленных макромолекул, где особая роль отведена гиалуроновой кислоте [4].

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой природный линейный несulfатированный гликозаминогликан. Химическая структура ГК была установлена К. Мейером и Дж. Палмером, впервые выделившими ее из стекловидного тела глаза быка в первой половине XX века: ГК состоит из повторяющихся полианионных дисахаридных звеньев D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой гликозидными связями. Синтез ГК осуществляется в фибробластах тремя видами гиалуронан-синтаз: HAS1, HAS2, HAS3. Все ферменты, участвующие в процессе синтеза ГК, родственны между собой, но кодируются различными генами. Таким образом, каждый из них играет специфическую роль. За синтез высокомолекулярной ГК отвечает HAS1-белок, среднемолекулярной — HAS2, низкомолекулярной — HAS3-белок [2, 3, 10, 12].

ГК широко распространена в организме человека и животных. Этот неразветвленный полисахарид представляет собой важнейший компонент экстрацеллюлярного матрикса не только соединительной, но и эпителиальной, нервной тканей, в значительных количествах присутствует в эмбриональной мезенхиме, клапанах сердца, оболочках яйцеклеток, стекловидном теле глаза, роговице и множестве других органов и тканей организма человека. Кроме того, ГК играет весомую роль в жизни разных представителей животного мира: хрящевых рыб, птиц семейства курообразных, микроорганизмов [6, 14]. Таким образом, ГК составляет ключевой элемент и пародонтальных тканей, десны, тканей периодонта, в том числе цемента и альвеолярной кости [8].

Особенности химического строения и значительная распространенность ГК обуславливают ее регуляторную роль во всех фазах воспалительного процесса: альтерации, экссудации и пролиферации. Одним из патогенетических механизмов, способствующих развитию воспалительного процесса, является нарушение процесса свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот. В фазу альтерации в тканях происходит накопление активных форм кислорода, включая супероксидные и гидроксильные радикалы. Под избыточным влиянием процессов свободнорадикального окисления происходит деполимеризация компонентов соединительной ткани, в частности, фрагментация высокомолекулярной ГК. Образующиеся низкомолекулярные фрагменты ГК обуславливают передачу сигналов о повреждении клеточных стенок и мобилизуют клетки иммунной системы [1, 9, 11].

Однако следует отметить, что ГК имеет способность противостоять воздействию активных форм кислорода: оставшаяся нефрагментированная ГК подавляет избыточное развитие воспалительного ответа, проявляя противовоспалительные свойства, чем препятствует повышению уровня провоспалительных цитокинов, уменьшает фагоцитарную активность моноцитов, снижает активность лимфоцитов [4, 8].

Регуляция воспалительного ответа также обусловлена влиянием ГК на синтез арахидоновой кислоты, ограничивая воспалительный каскад, но не подавляя его полностью, благодаря чему протекает естественный процесс формирования простагландинов, необходимых для адекватного воспалительного ответа на альтерацию [5, 16, 17].

В фазе экссудации ГК оказывает противоотечное действие, ограничивая проницаемость сосудистой стенки, при этом не влияя на количество лейкоцитов, движущихся в очаг воспаления [7]. ГК контролирует процессы дифференцировки клеточных элементов, ангиогенеза, выступает в качестве стимулятора развития грануляционной ткани. Однако оказываемый ГК эффект также напрямую зависит от ее молекулярной массы. Низкомолекулярная ГК способствует формированию и росту новых кровеносных и лимфатических сосудов. Стимулятором пролиферации выступает среднемолекулярная ГК. Напротив, ГК с длинной молекулярной цепочкой ингибирует ангиогенез и клеточную пролиферацию [3, 6].

Уникальность ГК заключается и в ее гигроскопичности. За счет физико-химической структуры (большого количества отрицательных зарядов) ГК способна притягивать положительно заряженные ионы натрия, калия, магния, кальция, обеспечивая поступление воды в матрикс, и удерживать значительное количество молекул воды за счет пространственной организации, формируя среду для эффективного клеточного дыхания, непрерывного и жизненно необходимого диффузионного процесса питательных веществ. Связывая элементы экстрацеллюлярного матрикса в единое целое, ГК обеспечивает стабильность структуры, предотвращая как механические перегрузки, так и внедрение микроорганизмов и их токсинов [4, 6, 13].

Учитывая разнообразие исключительных свойств и функций, а также генетическую совместимость с организмом человека, биоактивность, отсутствие побочных эффектов, ГК нашла широкое применение в самых различных областях медицины, в том числе в лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В стоматологическую клинику НижГМА обратился пациент Н., 35 лет, с жалобами на резко болезненную язвочку под языком слева, затрудняющую прием пищи и речь.

Из анамнеза выяснилось, что у пациента данный недуг рецидивирует с частотой 1–2 раза в год, а всего считает себя больным около 5 лет. В анамнезе: хронический гиперацидный гастрит, частые стрессовые перегрузки, инфекционные заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, форма лица не изменена, кожные покровы чистые, физиологической окраски, регионарные лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. В полости рта в подъязычной области слева от уздечки языка на фоне неизменной слизистой оболочки рта обнаружен патологический элемент — афта округлой формы размером 3×4 мм с четкими границами, окруженная узким ободком воспалительной гиперемии, покрытая фибринозным налетом, резко болезненная при пальпации.

Диагноз: рецидивирующий афтозный стоматит, типичная форма, легкая степень тяжести (классификация Р.А. Байковой); афтозный стоматит, малые афты (классификация МКБ-10).

В день обращения провели антисептическую обработку очага поражения и слизистой оболочки рта 0,2% водным раствором хлоргексидина биглюконата и наложили гель «Гиалудент» на 15 минут. Рекомендовали наносить гиалудент 3 раза в день на область поражения и прилегающие участки слизистой оболочки рта на расстоянии 4–5 мм от элемента поражения толщиной 1–2 мм.

Сразу после нанесения геля «Гиалудент» пациент отметил снижение болевой чувствительности при разговоре. На вторые сутки пациент отмечал полное исчезновение болезненности при приеме пищи и разговоре. При объективном осмотре в подъязычной области слева от уздечки языка видна афта округлой формы размером 1,5×2,4 мм, венчик гиперемии неярко выраженного оттенка, фибринозный налет частично сохранен, афта безболезненна при пальпации. На третьи сутки жалоб пациент не предъявлял, размер очага поражения составил 0,5×1,0 мм, афта в стадии краевой эпителизации, венчик гиперемии и фибринозный налет не обнаружены, афта безболезненна при пальпации. На четвертые сутки жалобы пациента отсутствуют. При объективном обследовании патологический элемент не выявлен. Полная эпителизация наступила на 5-е сутки наблюдения.

ВЫВОДЫ

Использование ГК в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта на сегодняшний день является перспективным и научно обоснованным, что подтверждается успешным клиническим применением препарата на основе ГК. Широкий спектр положительных свойств ГК дает возможность рекомендовать препараты на ее основе для дальнейшего назначения пациентам с данной патологией.

Л И Т Е Р А Т У Р А :

1. **Новикова М.А.** Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы при заболеваниях пародонта. — *Вестник стоматологии*. — 2011; 3: 29—32.
2. **Понеделькина И.Ю., Лукина Е.С., Финоков В.Н.** Кислые гликозаминогликаны и их химическая модификация. — *Биоорганическая химия*. — 2008; 34 (1): 5—28.
3. **Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Чижова Н.А., Селянин М.А., Михайлова Н.П.** Значение параметра молекулярной массы гиалуроновой кислоты в препаратах для эстетической медицины. — *Вестник эстетической медицины*. — 2009; 4 (8): 16—21.
4. **Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И., Кахоян Е.Г.** Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань. — *Биомедицинская химия*. — 2016; 1 (62): 82—8.
5. **Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Nastasi G., Calatroni A.** High molecular size hyaluronan differently modulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes. — *Biochimie*. — 2010; 92 (2): 204—15.
6. **Casale M., Moffa A., Vella P., Sabatino L., Capuano F., Salvinelli B.** Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. — *Int J Immunopathol Pharmacol*. — 2016; 29 (4): 572—82.
7. **Cooper C.A., Brown K.K., Meletis C.D., Zabriskie N.** Inflammation and Hyaluronic acid. — *Alternat Complement Ther*. — 2008; 14 (2): 78—84.
8. **Dahiya P., Kamal R.** Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. — *N Am J Med Sci*. — 2013; 5 (5): 309—15.
9. **Foschi D., Castoldi L., Radaelli E., Abelli P., Calderini G., Rastrelli A. et al.** Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. — *Int J Tissue React*. — 1990; 12 (6): 333—9.
10. **Fujioka-Kobayashi M., Müller H.D., Mueller A., Lussi A., Sculean A., Schmidlin P.R. et al.** In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells. — *BMC Oral Health*. — 2017; 17 (1): 44.
11. **Manzanares D., Monzon M.E., Savani R.C., Salathe M.** Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON. — *Am J Respir Cell Mol Biol*. — 2007; 37(2): 160—8.
12. **Meyer K., Thompson R., Palmer J.W., Khorazo D.** The nature of lysozyme action. — *Science*. — 1934; 79 (2038): 61.
13. **Scott J.E.** Secondary structures in hyaluronan solutions: chemical and biological implications. — *Ciba Found Symp*. — 1989; 143: 6—15.
14. **Shuster S., Frost G.I., Csoka A.B., Formby B., Stern R.** Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. — *Int J Cancer*. — 2002; 102 (2): 192—7.
15. **Weindl G.** Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. — *Skin Pharmacology and physiology*. — 2004; 17 (5): 207—13.
16. **Yasuda T.** Hyaluronan inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages through down-regulation of NF-kappaB via ICAM-1. — *Inflamm Res*. — 2007; 56 (6): 246—53.
17. **Yasuda T.** Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. — *Tohoku J Exper Med*. — 2010; 220 (3): 229—35.