

Інноваційне лікування остеоартрозу: огляд сучасних даних

Болі, пов'язані з ураженням хрящової тканини суглоба, в частині остеоартрозу (ОА), є однією з найважливіших проблем здоров'я, особливо в країнах з високою тривалістю життя.



Заведуючий кафедрою внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця (г. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Ярєнко в рамках науково-практичної конференції «Родственні групи системних захворювань: визначення статусу і менеджмент на основі міжнародних стандартів» (22-23 березня, м. Київ) виступив з доповіддю, присвяченою перспективам сучасних методів лікування ОА, в частині тканинної інженерії.

Проблеми, пов'язані з веденням хворих ОА, зберігають сьогодні свою актуальність, і в значительній ступені вони обумовлені тим, що лікування ОА, як правило, починається на пізніх стадіях розвитку захворювання, коли пошкодження хряща вже значительні. Между тем полноценная регенерация суставного хряща, который не кровоснабжается и имеет низкий уровень метаболизма, возможна лишь при небольших по площади повреждениях (K. Gronning et al., 2016).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке новых подходов к восстановлению поврежденной хрящевой ткани, в том числе основанных на применении технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины. Тканевая инженерия – подход, при котором используются фундаментальные структурно-функциональные взаимодействия в нормальных и патологически измененных тканях при создании биологически замещающих для восстановления или улучшения функционирования тканей.

Клеточно- и тканевая инженерия

На сегодняшний день суставные хрящи пытаются восстанавливать с помощью двух технологий

тканевой инженерии: клеточно- и тканевая инженерия конструкций (КИК и ТИК). Оба подхода имеют целью замещение разрушенной фрагменты хряща нормальной полноценной тканью. Для создания КИК хрящевой ткани клетки предварительно культивируют in vitro на трехмерном биодegradуемом матрице. Затем в сустав имплантируют смесь, содержащую биостимулирующий матрикс, в котором, как в сеточке, находятся хондроциты либо мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, а также биоактивные молекулы (факторы роста, цитокины). Биополимерный матрикс «отвечает» за доставку компонентов смеси к хрящу, а содержащиеся в КИК клетки оказывают регенерирующее действие, тем самым восстанавливая функцию сустава (V.I. Sevastyanov, 2014). К клеткам КИК предъявляются наиболее высокие требования, а именно: простота получения, способность к быстрому культивированию и размножению в достаточном количестве.

В свою очередь, ТИК «выращивают» из КИК в специальных биореакторах, обеспечивающих необходимые условия для пролиферации и дифференциации клеточных элементов. Для стимуляции дифференцировки и роста хондроцитов применяют различные методы воздействия на культуру клеток: механическая и ультразвуковая стимуляция способствуют увеличению синтеза гликозаминогликанов, в то время как электрическая приводит к увеличению синтеза внутриклеточного матрикса (H. Yu et al., 2016).

Для культивирования часто используют соматические стволовые клетки взрослого организма, которые представляют собой недифференцированные клетки, находящиеся в составе дифференцированной ткани. В достаточном большом количестве они содержатся в костном мозге, сетчатке глаза, роговице, пульпе зуба, печени, коже и поджелудочной железе. Чаще всего используют клетки, полученные путем пунктирования костного мозга.

Однако источником стромальных стволовых клеток могут быть и другие ткани. В настоящее время разработана методика выделения фибробластоподобных клеток

из гетерогенной популяции клеток жировой ткани (P. Zuk et al., 2001).

Если говорить о факторах роста, то наиболее изученным и активным является так называемый трансформирующий фактор роста-β (TGF-β). В наибольшей концентрации он содержится в костном матриксе, где стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани и их созревание. При применении в высоких концентрациях может проявляться побочное действие TGF-β: гипертрофия хондроцитов и оссификация хряща. Кроме того, к недостаткам метода следует отнести его высокую стоимость.

Известно, что тромбоциты содержат факторы роста и вещества, которые являются потенциальными хондропротекторами. Следовательно, обогащенную тромбоцитами плазму можно с успехом использовать для стимуляции регенеративных процессов в суставных хрящах. При этом хорошего терапевтического эффекта можно добиться лишь с помощью плазмы, содержащей не менее 1 млн тромбоцитов в 1 мл. Главным действующим веществом в данном случае являются именно факторы роста, в том числе TGF-β, который в большом количестве содержится в концентрате тромбоцитов. Однако, как свидетельствуют данные литературы, этот метод лечения наиболее эффективен у молодых пациентов с незначительными дегенеративными изменениями суставов.

Межклеточный матрикс представляет собой полимер с трехмерной структурой, который обеспечивает организацию и удержание клеток, создавая условия для их роста. Матрикс чаще всего формируют из коллагена или гиалуроната (коллагеновые волокна покрывают фибронектином).

Неомыляемые соединения масел сои и авокадо (препарат Пиаскледин®)

В многочисленных экспериментах in vitro и in vivo была продемонстрирована способность препарата Пиаскледин снижать уровень маркеров дегенерации хряща и оказывать стимулирующее действие на хрящевую ткань. Пиаскледин оказывает ингибирующее действие на коллагеназу и простагландин 2 типа, уменьшает синтез фибронектина, что, в свою очередь, способствует естественному восстановлению конструкции хряща. Кроме того, он снижает выработку металлопротеиназы, ингибирует интерлейкины-1β, -6, -8, а также оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена II в хондроцитах. В условиях клиники было продемонстрировано, что на фоне приема Пиаскледина происходит повышение уровня TGF-β (как TGF-β₁, так и TGF-β₂) в синовиальной жидкости коленных суставов. Данный эффект наиболее выражен на 1-2-м месяце лечения. Таким образом, представлялось вполне вероятным, что использование Пиаскледина отдельно или в комбинации с TGF-β₁ будет способствовать дифференциации стволовых клеток в культуральной среде.

Чтобы проверить данную гипотезу, в недавнем исследовании сравнивали влияние TGF-β₁, препарата Пиаскледин и их комбинации

на хондрогенную дифференцировку стволовых клеток в фибриновых и фибрин-альгинатных каркасах (B. Hashemibeni et al., 2018).

Установлено, что Пиаскледин более выражено увеличивает выживаемость и пролиферацию дифференцированных клеток в каркасе фибрина по сравнению с TGF-β и комбинацией Пиаскледин + TGF-β. Комбинация Пиаскледина и TGF-β значительно увеличивала пролиферацию стволовых клеток в фибриновом каркасе, чем только TGF-β или только Пиаскледин в фибрин-альгинатном каркасе (рис. 1). Кроме того, при лечении Пиаскледин, в том числе в комбинации с TGF-β, отмечался достоверно более низкий уровень в хрящевой ткани коллагена X, ответственного за побочное действие TGF-β (оссификация хряща и других мягких тканей) по сравнению с монотерапией TGF-β. Авторы исследования также отмечают, что и Пиаскледин, и TGF-β значительно повышали уровень агрекана – протеогликана, участвующего в сохранении гидратированности хрящевой ткани. Протеогликаны, в частности агрекан, являются основными компонентами матрикса суставного хряща, поэтому данные о возможности влияния на их концентрацию в хрящевой ткани немаловажны. По результатам полимеразно-цепной реакции установлены значительные различия в экспрессии коллагена II, X и агрекана между группами (рис. 2-4), и на основании этих данных можно сделать вывод, что Пиаскледин по ряду биостимулирующих эффектов не уступает TGF-β, а по некоторым – превосходит его.

Эти результаты позволяют лучше понять данные клинических исследований с применением Пиаскледина, прежде всего проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ERADIAS, в котором изучали влияние препарата на прогрессирование ОА тазобедренного сустава. Было показано, что в группе пациентов, получавших Пиаскледин, доля пациентов с прогрессированием ОА была меньше (на 20%), чем в группе плацебо (E. Maheu et al., 2014). Профессор О.Б. Ярєнко в ходе выступления привел данные собственного исследования, которые перекликаются с результатами исследований с применением Пиаскледина. Согласно этим данным прием Пиаскледина сопровождается 5-кратным снижением уровня маркера дегенерации коллагена, что сопровождается соответствующими клиническими изменениями.

Таким образом, развитие инновационных методов терапии ОА позволяет надеяться на то, что в ближайшие годы эндопротезирование суставов будет не единственным методом радикального лечения этого инвалидизирующего заболевания. В настоящее время задача врачей – диагностировать ОА на более ранних стадиях и своевременно назначать терапию, способствующую активации процесса регенерации хрящевой ткани. Одним из таких терапевтических методов является применение Пиаскледина, обладающего доказанной клинической эффективностью и потенциальными хондропротективными свойствами.

ПИАСКЛЕДИН 300
комплекс неомыляемых соединений авокадо и сои ASU

ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ^{1,5,6}

Курс приема – 3-6 месяцев⁶

- Мировой лидер оригинальных ASU
- Обладает болезнью-модифицирующим потенциалом¹
- Доказано замедляет прогрессирование остеоартроза²
- Обладает обезболивающим и противовоспалительным действием^{3,4}
- Уменьшает длительность приема и дозу НПВП⁵
- Имеет благоприятный профиль переносимости⁶

Краткая характеристика препарата
Состав лекарственного средства. Масла авокадо неомыляемые соединения, масла сои неомыляемые соединения. Форма выпуска. Капсулы. Фармакокинетические данные. Другие нестероидные противовоспалительные и анальгетические средства. Код АТХ M01AC05. Показания для применения. В ревматологии противовоспалительное лечение остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Препаратов, обладающих противовоспалительным и анальгетическим действием, использование в период беременности или кормления грудью противопоказано. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Не имеет известного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Длительность курса лечения определяет врач. Беременность. Не описано. Побочные эффекты. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, запоры, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, запоры. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль в груди, ощущение сердцебиения. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Существует информация о возможных взаимодействиях Пиаскледина с другими лекарственными средствами. Уточняйте. Не принимать одновременно с препаратами, содержащими железо, салицилаты, салицилаты и аспирин. Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

EXPANSIENCE LABORATOIRES
Protecting your health through innovation

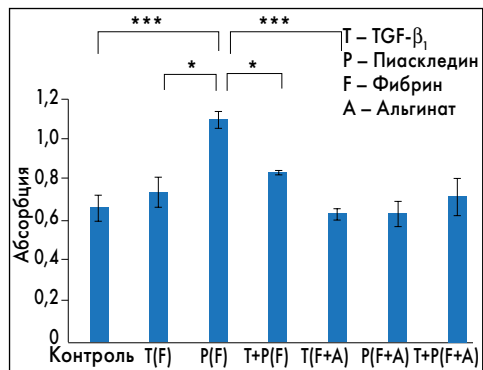


Рис. 1. Оценка метаболической активности Пиаскледина (MTT-тест)

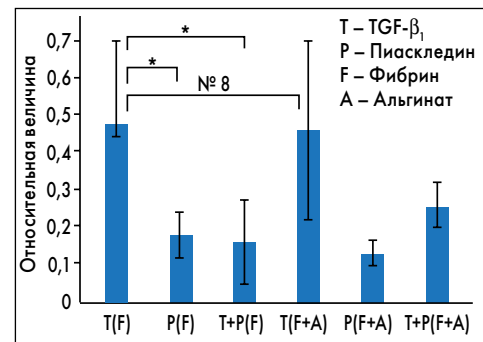


Рис. 2. Экспрессия коллагена II при монотерапии Пиаскледин, TGF-β₁ и их комбинацией

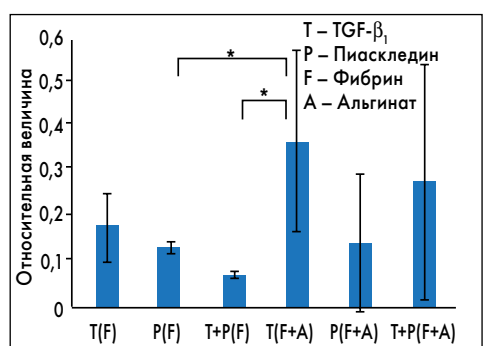


Рис. 3. Экспрессия агрекана при монотерапии Пиаскледин, TGF-β₁ и их комбинацией

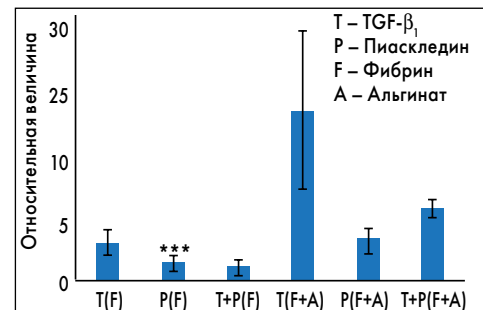


Рис. 4. Экспрессия коллагена X при монотерапии Пиаскледин, TGF-β₁ и их комбинацией

Подготовила Александра Демецкая