

Інноваційне лікування остеоартрозу: обзор сучасних даних

Болезни, связанные с поражением хрящевой ткани сустава, в частности остеоартроз (ОА), являются важнейшей проблемой здравоохранения, особенно в странах с высокой продолжительностью жизни.



Заведуючий кафедрою внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. А. А. Богомольця (г. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко в рамках науково-практичної конференції «Родственні групи системних захворювань з'єднаної тканини: визначення ста-

туса і менеджмент на основі міжнародних стандартів» (22-23 березня, г. 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. Між тим цінна регенерація суглобового хряща, який не кровоснабжається і має низький рівень метаболізму, можлива лише при невеликих по площині пошкодженнях (K. Gronning et al., 2016).

В нинішнє час проводяться численні дослідження по розробці нових підходів до відновлення пошкоджених хрящових тканин, в тому числі заснованих на використанні технологій тканинної інженерії і регенеративної медицини. Тканинна інженерія — підхід, при якому використовуються фундаментальні структурно-функціональні взаємодії в нормальних і патологічних змінених тканинах при створенні біологічних замінників для відновлення або покращення функціонування тканин.

Клітинно- і тканинноїнженерні конструкції

На сьогоднішній день суглобові хрящі намагаються відновлювати з допомогою двох технологій тканинної інженерії: клітинно- і тканинноїнженерних конструкцій (КІК і ТІК). Обидва підходи мають метою заміщення пошкоджених фрагментів хрящів нормальною цінною тканиною. Для створення

КІК хрящової тканини клітини попередньо культивують *in vitro* на тривимірному біодеградуєму матриці. Далі в суглоб імплантують суміш, що містить біостимулюючий матрикс, в якому, як в сітці, знаходяться хондроцити або мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, а також біоактивні молекули (фактори росту, цитокіни). Біополімерний матрикс «відповідає» за доставку компонентів суміші до хряща, а що міститься в КІК клітини викликають регенеруючий ефект, тим самим відновлюючи функції суглоба (V. I. Sevastyanov, 2014). Для КІК пред'являються найбільш високі вимоги, а саме: простота отримання, здатність до швидкому культивуванню і розмноженню в достатній кількості.

В свою чергу, ТІК «вирощують» з КІК в спеціальних біореакторах, що забезпечують необхідні умови для проліферації і диференціації клітинних елементів. Для стимуляції диференціювання і росту хондроцитів застосовують різні методи впливу на культуру клітин: механічна і ультразвукова стимуляція сприяють збільшенню синтезу глікозаминогліканів, в той час як електрична призводить до збільшення синтезу внутріклітинного матрикса (H. Yu et al., 2016).

Для культивування часто використовують соматичні стовбові клітини дорослого організму, які представляють собою недиференційовані клітини, що знаходяться в складі диференційованої тканини. В достатньо великій кількості вони містяться в кістковій мозку, сітчатці ока, роговиці, пульпі зуба, печінці, шкірі і підшлунковій залозі. Найчастіше використовують клітини, отримані шляхом пункції кісткового мозку.

Однак джерелом стромальних стовбових клітин можуть бути і інші тканини. В нинішнє час розроблена методика виділення фібробластоподібних клітин з гетерогенної популяції клітин жирової тканини (P. Zuk et al., 2001).

Якщо говорити про фактори росту, то найбільш вивченим і активним є так званий трансформуючий фактор росту бета (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 мкл. 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 деградации хряща и оказывать стимулирующее действие на хрящевую ткань. Пиаскледин оказывает ингибирующее действие на коллагеназу и простагландины 2 типа, уменьшает синтез фибронектина, что, в свою очередь, способствует естественному восстановлению конструкции хряща. Кроме того, он снижает выработку металлопротеиназ, ингибирует интерлейкины-1 β , -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- β 1, так и TGF- β 2) в синовиальной жидкости коленных суставов. Данный эффект наиболее выражен на 1-2-м месяце лечения. Таким образом, представлялось вполне вероятным, что использование Пиаскле-

дина отдельно или в комбинации с TGF- β 1 будет способствовать дифференциации стволовых клеток в культуральной среде.

Чтобы проверить данную гипотезу, в недавнем исследовании сравнивали влияние TGF- β , препарата Пиаскледин и их комбинации на хондрогенную дифференцировку стволовых клеток в фибриновых и фибрин-альгинатных каркасах (B. Hashemibeni et al., 2018).

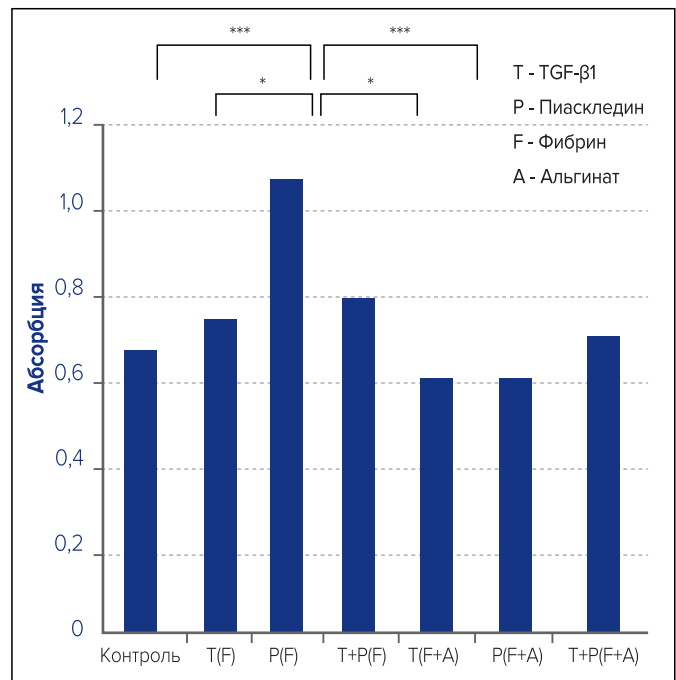


Рис. 1. Оценка метаболической активности Пиаскледина (MTT-тест)

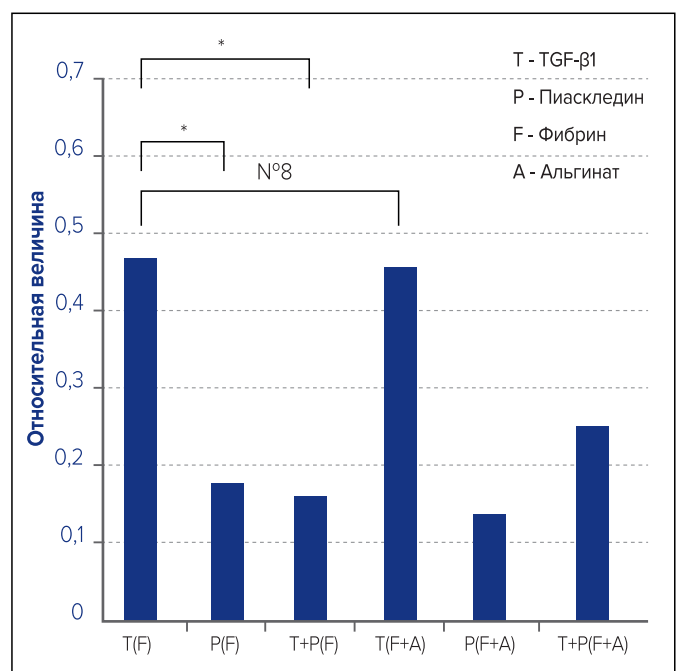


Рис. 2. Экспрессия коллагена II при монотерапии Пиаскледином, TGF- β 1 и их комбинацией

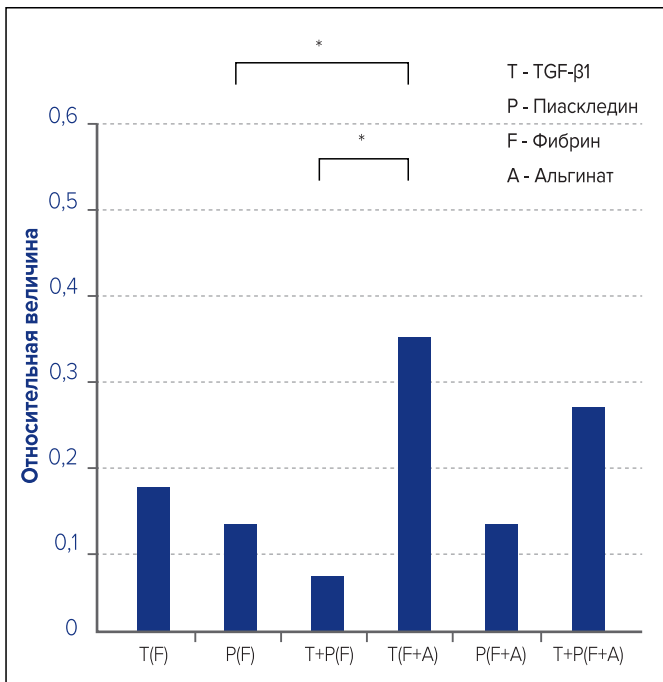


Рис. 3. Экспрессия агреккана при монотерапии Пиаскледином, TGF-β1 и их комбинацией

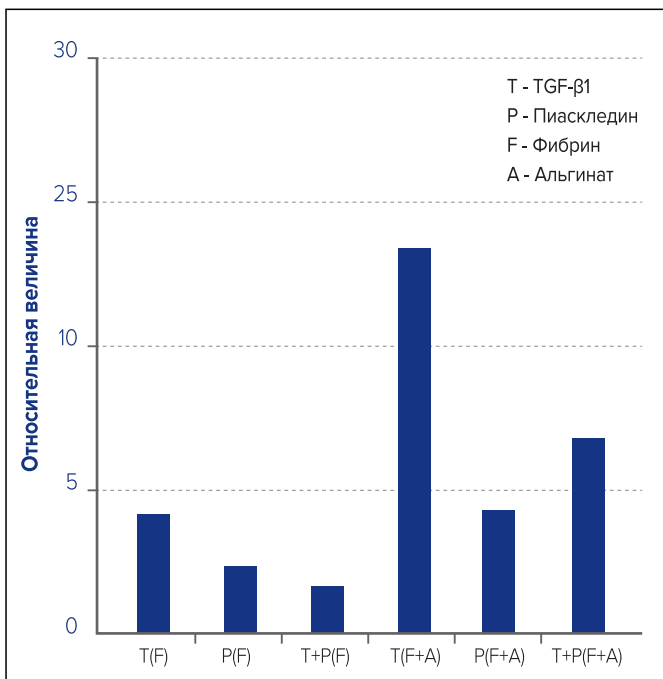


Рис. 4. Экспрессия коллагена X при монотерапии Пиаскледином, TGF-β и их комбинации

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 Пиаскледином, 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 агреккана – протеогликана, участвующего в сохранении гидратированности хрящевой ткани. Протеогликаны, в частности агреккан, 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 экспрессии коллагена II, X и агреккана между группами (рис.2, 3, 4), и на основании этих данных можно сделать вывод, что Пиаскледин по ряду биостимулирующих эффектов не уступает TGF-β1, 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 меньшей (на 20%), чем в группе плацебо (E. Maheu et al., 2014). Профессор О. Б. Яременко 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 деградации 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.

Подготовила Александра Демецкая



ПИАСКЛЕДИН 300

комплекс неомыляемых соединений авокадо и сои ASU

ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ¹

БРЕНД №1
В МИРЕ СРЕДИ
ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ⁷

Курс
приема —
3-6
месяцев⁶



- Обладает болезнью-модифицирующим потенциалом²
- Доказано замедляет прогрессирование остеоартроза³
- Обладает обезболивающим и противовоспалительным действием¹
- Уменьшает длительность приема и дозу НПВП⁴
- Имеет благоприятный профиль переносимости⁵

Р.П. МОЗ України № 100/13713/01/01
вд. 09.08.2013 р.

Краткая характеристика препарата

Состав лекарственного средства. Масло авокадо неомыляемые соединения; масло сои неомыляемые соединения. **Форма выпуска.** Капсулы. **Фармакотерапевтическая группа.** Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код АТС M01AX26. **Показания для применения.** В ревматологии симптоматическое лечение остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Использование в период беременности или кормления.** Не рекомендуется. **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. **Дети.** Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Применяют взрослым внутрь 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулу не разжевывать. Длительность курса лечения определяет врач. **Передозировка.** Не описано. **Побочные эффекты.** Со стороны пищеварительной системы очень редко — отрыжка с жироподобным вкусом, диарея, боль в эпигастрии. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень редко — повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. Со стороны иммунной системы очень редко — реакции гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Отсутствует информация относительно взаимодействия Пиаскледина с другими лекарственными средствами. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюминиевом блистере; по 1 блистеру в коробке. **Отпуск.** Без рецепта. **Информация о лекарственном средстве.** Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Dileo
FARMIA

044119, г. Киев,
ул. Мельникова, 83-Д оф. 404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27

1. Maheu E, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
2. Яременко О.Б. «Современные возможности оценки болезнью-модифицирующего потенциала препаратов для лечения остеоартроза», НМФ в Украине, № 7 (580) — 2016, стр. 10-12.
3. Lequesne M., Maheu E., Cadet C., et al., «Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip». *Arthritis Care Research* 2002; 47:50-58.
4. Blotman F, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997;64:825-34.
5. Christensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:399-408.
6. Инструкция по применению лекарственного средства «Пиаскледин».
7. IQVIA, MIDAS Data — year 2017.

EXPANSCIENCE[®]
LABORATOIRES

Protecting your health through innovation