

Ортобиология и спортивная медицина: реальная практика и будущие исследования

Хайтин В.Ю.

Определение

- ▶ **Ортобиология** — инновационное междисциплинарное направление медицины, в котором для лечения заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата используют препараты на основе собственного биологического материала человека. Ортобиология объединяет научные подходы и достижения эмбриологии, цитологии, молекулярной генетики, биофизики, клеточной и генной инженерии в целях создания методов и технологий **управляемой регенерации тканей** [Calcei JG, Rodeo SA, 2019; Bedi A, 2019].
- ▶ **Цели:** стимулирование роста новых тканей и сохранение существующих, уменьшение боли, улучшение функций.
- ▶ Возможность применения и выбор конкретной ортобиологической методики зависят от патологии и вида травмы, общего состояния организма, предыдущего опыта лечения и множества других факторов [Murphy CP, Sanchez A, Peebles LA, 2019].

Ортобиология

- ▶ Изучение физиологии костной и хрящевой ткани, соединительно- тканых оболочек с позиций возможностей биомедицины.
- ▶ Биомедицинский подход и регенеративные методы в эксперименте и на практике, их клиническая эффективность и безопасность.
- ▶ Биоматериалы и препараты, биомедицинские клеточные продукты и ткане-инженерные конструкции для регенерации и замещения тканей, органов и структур.
- ▶ Организационные и правовые особенности исследований.

- ▶ Научной основой современного использования ортобиопрепаратов является их потенциал для облегчения симптомов и, вероятно, для увеличения шансов на заживление тканей с низкой внутренней способностью к заживлению, таких как хрящи, сухожилия, связки, кости, мышцы и мениски [Rodriguez-Merchan EC, 2014; Liddle AD, 2015].
- ослабить локальное воспаление и, как следствие, снять болевые ощущения;
- замедлить изнашивание, или «старение», хрящевой ткани;
- восстановить поврежденные сухожилия, мышцы, связки;
- улучшить кровоснабжение и питание суставов.
- ▶ Хотя фундаментальная наука предполагает, что ортобиологические технологии обладают большим потенциалом для улучшения заживления вышеупомянутых тканей, в настоящее время имеется **мало клинических данных**, подтверждающих их использование в лечении проблем опорно-двигательного аппарата. Кроме того, ортопедическая промышленность реализует различные ортобиологические препараты, клиническая эффективность которых еще не доказана. Наконец, в настоящее время поводом для беспокойства является отсутствие информации об их рисках, методах производства и возможных результатах [Bauer TW, 2016; Rodeo SA, 2016].

▶ **Продукты на основе обогащённой аутологичной плазмы:**

- получены на основе аутологичной плазмы пациента
- с концентрацией тромбоцитов выше исходного уровня, содержащей факторы роста и другие биоактивные соединения в α -гранулах
- технология получения определяет статус активации тромбоцитов и содержание лейкоцитов, фибрина
- клинические эффекты обусловлены концентрацией биологически активных молекул

▶ **Минимально манипулированные клеточные продукты**

- получены из аутологичного биологического материала путём его измельчения, гомогенизации, ферментативной обработки, селективного отбора клеток
- технология получения исключает культивирование клеток, генетическую модификацию, изменение фенотипа, меняющего свойства клеток
- клинические эффекты обусловлены паракринной активностью небольшой популяции нативных МСК

▶ **Биомедицинские клеточные продукты (аутологичные или аллогенные)**

- получены на основе клеток человека (за исключением эмбриональных, фетальных стволовых и половых клеток)
- технология производства предполагает культивирование, дифференцировку (управление фенотипом), scaffold-technology и позволяет получить стандартизированный продукт - необходимое количество клеток (терапевтическую дозу) с заданными функциональными характеристиками
- клинические эффекты реализуются секреторными и заместительными механизмами



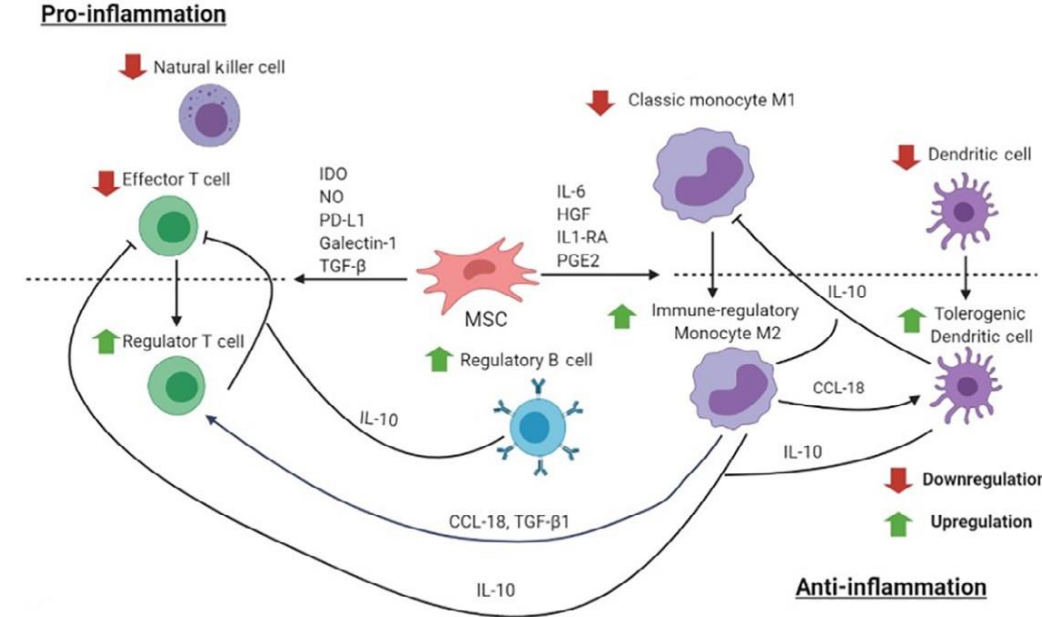
Ортобиология ОДА

- ▶ 2 концепции клеточной терапии:
 1. применения для возмещения поврежденных или утраченных клеток с интеграцией восстановленной ткани (волокнистый хрящ) с окружающим естественным гиалиновым хрящом;
 2. применения как «сигнальных клеток» с приоритетом их паракринной активности и иммунной модуляции клеточного окружения
- ▶ Имплантированные нативные хондроциты при их прямом межклеточном контакте должны способствовать депонированию метаболически активных резидентных хондроцитов и формированию полноценного внеклеточного матрикса.
- ▶ Механизмы иммунной регуляции связаны с воздействием клеток на воспалительные каскады, функциональную активность и миграцию иммунных клеток: В и Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и нейтрофилов, ответственных за прогрессирующую дегенерацию хряща.

Ортобиология ОДА

1. Снижение воспаления
2. Регуляция иммунного ответа
3. Стимуляция ангиогенеза и кровоснабжения
4. Ремоделирование ткани (фиброзирование)
5. Контролируемый апоптоз
6. Активация ткане-специфичных клеток

- ▶ - поиск способов модификации репаративного каскада, исключающего фиброз восстановленных тканей
- ▶ - выбор клеточного продукта, способного выжить в патологической среде повреждённой ткани и синтезировать внеклеточный матрикс
- ▶ - поиск возможностей регуляции сигнальных межклеточных взаимодействий для ре-дифференцировки и стимуляции резидентных хондроцитов, теноцитов, сателлитных мышечных клеток
- ▶ - создание биосовместимого скаффолда в виде деградируемой 3-мерной матрицы, обладающего хондроиндуктивным или остеоиндуктивным эффектом
- ▶ - разработка малоинвазивного и рационального способа доставки



Основные ортобиологические препараты, используемые в настоящее время в ортопедической хирургии и травматологии

▶ Костная патология:

- Костный аутотрансплантат
- Костный аллотрансплантат
- Деминерализованный костный матрикс (DBM)
- Заменители костного трансплантата
- Концентрат аспирата костного мозга (BMAC)
- Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)
- Костные морфогенетические белки (BMP)

▶ Дефекты хряща:

- Концентрат аспирата костного мозга (BMAC)
- Мезенхимальные стволовые клетки жирового происхождения (ADMSCS)
- Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)
- Микронизированный аллогенный хрящ (MAC)
- Хондросферы

▶ Остеоартриты:

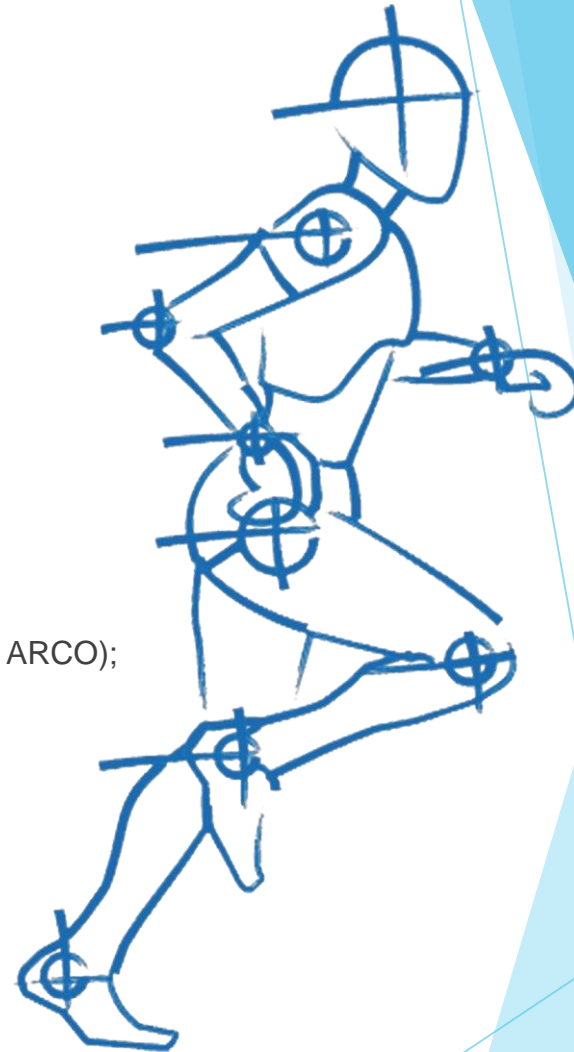
- Гиалуроновая кислота (ГК)
- Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)
- Концентрат аспирата костного мозга (BMAC)
- Мезенхимальные стволовые клетки жирового происхождения (ADMSC)

▶ Восстановление связок:

- Гиалуроновая кислота (ГК)
- Отдельные факторы роста (GFs)
- Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)
- Концентрат аспирата костного мозга (BMAC)

Показания

- ▶ латеральный и медиальный эпикондилит;
 - ▶ субакромиальный бурсит;
 - ▶ вертельный бурсит;
 - ▶ ахиллобурсит;
 - ▶ частичный разрыв мышцы;
 - ▶ разрыв манжеты ротаторов плеча;
 - ▶ плантарный фасциит;
 - ▶ остеонекроз головки бедренной кости (на ранних стадиях, до 3-й стадии по ARCO);
 - ▶ остеоартроз (до 4-й стадии по Kellgren-Lawrence);
 - ▶ повреждение менисков;
 - ▶ хондромалиция (до 4-й степени по Outerbridge);
 - ▶ повреждение связок.
-
- ▶ Также ортобиологические препараты используют в качестве восстановительного метода после артроскопических операций, альтернативы эндопротезированию крупных суставов либо при необходимости отложить/отсрочить операцию эндопротезирования.



Костная ткань

- ▶ Ортобиологическими препаратами, которые сегодня активно исследуют и которые применяют для заживления костей, являются: костный трансплантат, клеточная терапия, PRP и факторы роста (GF) [Calcei JC, Rodeo SA, 2019].
- ▶ Ортобиологические препараты часто используются для ускорения заживления костей, особенно в случаях атрофического несращения. Сегодня аутологичная костная пластика является золотым стандартом, поскольку она обладает тремя фундаментальными характеристиками, которые способствуют заживлению костей:
 - **остеокондукция**
 - **остеоиндукция**
 - **остеогенез**
- ▶ В настоящее время использование концентрата аспирата костного мозга (BMAC) отдельно или в сочетании с деминерализованным костным матриксом (DBM), рекомбинантными костными морфогенетическими белками человека и PRP оказалось эффективным инструментом, который может помочь хирургам-ортопедам решить проблему несращения переломов [Calcei JC, Rodeo SA, 2019; Keyhani S, Soleymanha M, 2020]

Аутологичный костный трансплантат

- ▶ Аутологичный костный трансплантат гребня подвздошной кости (ICBG) является золотым стандартом лечения проблем консолидации кости [Keyhani S, Soleymanha M, 2020]. Это связано с тем, что он содержит кортикальную костную структуру вместе с костно-консолидирующими характеристиками губчатого костного аутоотрансплантата [Sek MK, Miclau T, 2007]. Тем не менее, возможная болезненность метода извлечения аутологичного костного аутоотрансплантата привела к появлению дополнительных методов извлечения костного аутоотрансплантата [Sagi HC, Young ML, Gerstenfeld L, 2012].
- ▶ Независимо от техники, используемой для получения аутологичного костного трансплантата, или от места, из которого он был получен, костная аутоотрансплантация остается эффективным инструментом консолидации костной ткани, особенно в контексте несращений и ревизионных операций, когда костная консолидация необходима больше, чем заполнение пустот [Bray CC, Walker CM, Spence DD, 2017].

Костный аллотрансплантат и деминерализованный костный матрикс (DBM)

- ▶ Аллотрансплантаты часто используются в качестве заполнителей отверстий. Остеокондуктивные характеристики губчатого костного аллотрансплантата позволяют ему интегрироваться в костную ткань хозяина, а также служить заполнителем пустот; структурные характеристики кортикального аллотрансплантата позволяют использовать его, когда необходима физическая поддержка, например, для поднятия суставной поверхности при переломах плато большеберцовой кости.
- ▶ Аллотрансплантаты представляют собой лиофилизированную губчатую костную крошку с остеокондуктивными характеристиками, аналогичными губчатому аутоотрансплантату, которые часто используются для заполнения костных дефектов, например, возникших после выскабливания кисты или тех, которые возникают при крупных вдавленных суставных переломах. Эти губчатые чипы аллотрансплантата имеют биомеханические характеристики, аналогичные характеристикам метафизарной костной ткани, в том, что они могут оказывать некоторую механическую поддержку при компрессии [Finkemeier CG,2002].

Костный аллотрансплантат и деминерализованный костный матрикс (DBM)

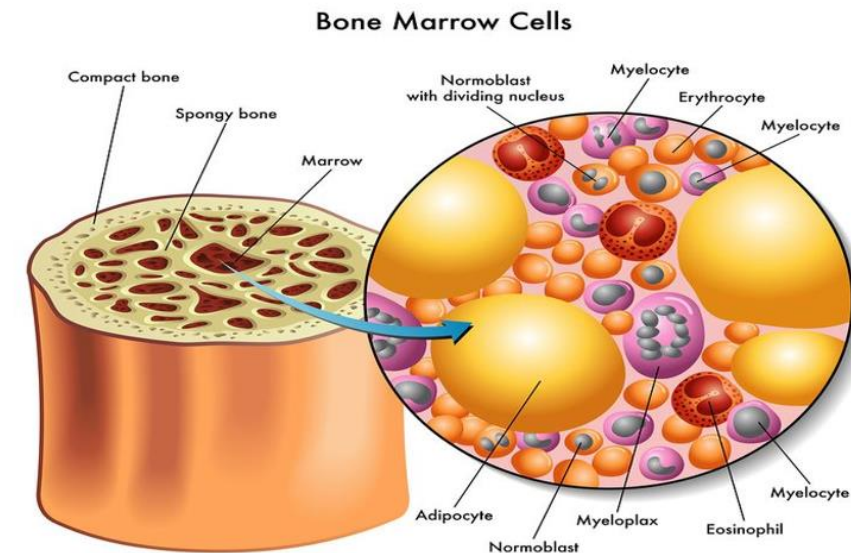
- ▶ Кортикальные и костно-хрящевые аллотрансплантаты структурно более прочны и часто используются в качестве кортикальных опор при травмах или для хирургических операций по сохранению конечностей в онкологии. Их часто используют при корректирующей остеотомии (т.е. высокой остеотомии большеберцовой кости, дистальной остеотомии бедренной кости), мозаичной пластике при больших костно-хрящевых дефектах или увеличении кости/суставов при реконструкции суставной впадины плеча.
- ▶ DBM — это остеокондуктивный и остеоиндуктивный заменитель костного трансплантата, который состоит из костного аллотрансплантата с извлеченными неорганическими материалами. Остеоиндуктивный потенциал DBM обусловлен тем, что он содержит BMP и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [Nauth A, Lane J, Watson JT, 2015].
- ▶ Первые исследования, проведенные более 20 лет назад при лечении переломов у животных и человека, продемонстрировали эффективность DBM по сравнению с аутологичной трансплантацией [Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, 1991; Tiedeman JJ, Garvin KL, 1995]. Эта эффективность позже была подтверждена Desai et al., которые заявили, что DBM может превосходить костный морфогенетический белок 2 (BMP-2) в лечении несращений большеберцовой кости при использовании в сочетании с BMAC [Desai P, Hasan SM, Zambrana L, 2015].
- ▶ В другом исследовании Lareau и др. проанализировали 25 переломов Джонса 5-й плюсневой кости, большинство из которых были вылечены с помощью винтовой фиксации с добавлением BMAC и DBM у игроков Национальной футбольной лиги (NFL). Процент возвращения в игру составил 100%, при этом средний период возврата в игру в течение сезона составил около 9 недель [Lareau CR, Hsu AR, Anderson RB, 2016].

Заменители костного трансплантата

- ▶ В настоящее время существует несколько синтетических заменителей на основе солей кальция, которые пытаются имитировать остеокондуктивные характеристики костного трансплантата.
- ▶ Это сульфат кальция, фосфат кальция, трикальцийфосфат и коралловый гидроксиапатит. Эти остеокондуктивные варианты часто используются в качестве заполнителей пустот при крупных сегментарных дефектах. Кроме того, в случае заражения их можно смешивать с антибиотиками.
- ▶ Их также можно комбинировать с биологически активными остеоиндуктивными и остеогенными субстратами, такими как BMAC, PRP или BMP [Roberts TT, Rosenbaum AJ, 2012]..

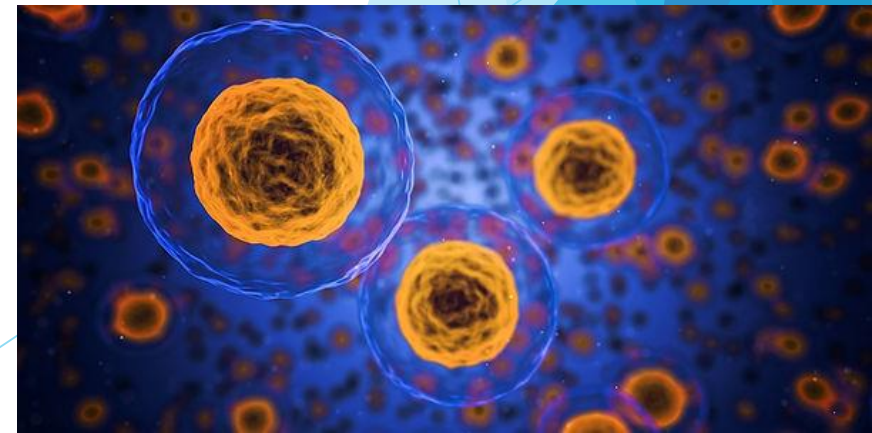
Концентрат аспирата костного мозга (ВМАС)

- ▶ Hernigou и соавт. опубликовали данные о 88% проценте консолидации атрофических несращений, купированных только с помощью ВМАС [Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, 2015].
- ▶ Desai и соавт., используя комбинацию DBM и ВМАС при атрофическом несращении большеберцовой кости, обнаружили уровень консолидации 86% через 4,5 месяца [Desai P, Hasan SM, Zambrana L, 2015].
- ▶ Schottel и соавт. использовали его в качестве дополнения к фиксации переломов при использовании аллотрансплантатов [Schottel PC, Warner SJ, 2017].



Мезенхимальные стволовые клетки жирового происхождения (ADMSCs)

- ▶ Несмотря на обширные доклинические исследования по использованию мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани (ADSc), на данный момент нет сообщений о результатах клинических испытаний по использованию ADSc для заживления костей. Тем не менее, есть несколько текущих исследований, которые указывают на потенциальную возможность использования методики в будущем [Veriter S, Andre W, Aouasar N, 2015; Sovrea AS, Bosca AB, Constantin AM, 2019].



Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)

- ▶ При PRP-терапии вещества с обогащенной тромбоцитами плазмой запускают процессы восстановления благодаря наличию в тромбоцитах биологически активных гранул. Гранулы высвобождаются и начинают действовать в месте воспаления.
- ▶ В одной из публикаций показано, что инъекции PRP в атрофическую зону несращения длинных костей привела к проценту сращения 87% через 4 месяца [Malhorta R, Kumar V, Garg B, 2015].
- ▶ Исследование, сравнивающее PRP с заменой интрамедуллярных (IM) стержней при несращении длинных костей, привело к проценту сращения 93% в группе PRP по сравнению с 80% процентом сращения в группе замены IM гвоздей [Duramaz A, Ursavas HT, Bilgili MG, 2018]. Приведенные выше результаты указывают на многообещающую роль PRP в заживлении костей, хотя очевидно, что для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования.



Дефекты суставного хряща

- ▶ Очаговые хондральные дефекты суставов встречаются часто и обычно вызывают боль, дисфункцию и во многих случаях дегенерацию сустава и, в конечном итоге, остеоартрит.
- ▶ При очаговых дефектах хряща ортобиологические препараты могут использоваться клинически в качестве самостоятельного метода или в качестве дополнения к операции по восстановлению хряща.
- ▶ Наиболее часто используемыми ортобиологическими препаратами для лечения дефектов хряща являются BMAC, мезенхимальные стволовые клетки жирового происхождения (ADSc), PRP и микронизированный аллогенный хрящ (MAC) [Southworth TM, Naveen NB, Nwachukwu BU, 2019]. .
- ▶ Остеохондральные аутооттрансплантаты и аллотрансплантаты используются для восстановления естественной архитектуры сустава [Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, 2008].
- ▶ Аутооттрансплантаты используются у людей с полнослойными костно-хрящевыми повреждениями площадью менее 2,5 см², а также при лечении людей, у которых другие методы восстановления хряща оказались неэффективными [Wang KC, Frank RM, Cotter EJ, 2017].

Дефекты суставного хряща

- ▶ При дефектах размером более 4 см² обычно предпочтительным хирургическим методом является костно-хрящевой аллотрансплантат (OCA). Frank и соавт. обнаружили существенное улучшение результатов через 5 лет наблюдения после использования OCA, хотя они также отметили частоту повторных операций 32% [Frank RM, Lee S, Levy D, 2017]..
- ▶ Некоторые ортобиологические препараты в настоящее время используются в качестве дополнения при хирургическом лечении очаговых хондральных дефектов коленного сустава. К ним относятся BMAC, матрица MAC (BioCartilage), PRP, гиалуроновая кислота (HA), различные каркасы, GF и модуляция цитокинов [Southworth TM, Naveen NB, Nwachukwu BU, 2019].

Остеоартриты

- ▶ Преобладающими ортобиологическими методами лечения ОА, используемыми сегодня, являются HA, PRP, BMAC и ADSc. В целом, учитывая отсутствие доказательных данных высокого уровня, функция ортобиопрепаратов в лечении ОА и очаговых дефектов суставного хряща остается неясной.
- ▶ Необходимы дополнительные и более качественные клинические исследования для выяснения функции ортобиопрепаратов при лечении очаговых и диффузных повреждений суставного хряща. Для каждой конкретной клинической проблемы важно уточнить, какой тип ортобиопрепаратов следует использовать, как часто и в каком количестве [Shernan BJ, Chahla J, Glowney J, 2019].

- ▶ Эффекты являются многофакторными и в некоторых случаях не полностью понятны, недостаточно клинической информации, поэтому ортобиологические препараты следует тщательно оценивать по сравнению с другими безопасными и клинически приемлемыми вариантами.
- ▶ Вполне предсказуемо, что в будущем у нас появятся более безопасные и эффективные ортобиологические препараты.
- ▶ Необходимы более тщательные исследования доказательств для определения наилучших показаний и вариантов применения ортобиологических препаратов.

Благодарю за внимание!