



Наукова робота та створення методичних рекомендацій за підтримки Центру сучасних клітинних технологій ReoCell (м. Київ)

Напрямки діяльності:

- Виробництво лікарських засобів передової терапії.
- Біострахування — тривале зберігання клітинних депозитів.
- Наукова розробка.

За допомогою сучасних клітинних технологій виділяємо та культивуємо:

- Мезенхімальні стовбурові клітини.
- Дермальні фібробласти.
- Комбіновані клітинні засоби.

REOCCELL
www.reocell.com

ISBN 978-617-552-702-3



9 786175 527023

КУЛЬТИВОВАНІ АУТОЛОГІЧНІ ТА АЛОГЕННІ МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ КІСТКОВОГО МОЗКУ

В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
З ХОНДРАЛЬНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ ТА
ОСТЕОАРТРОЗОМ СИНОВІАЛЬНИХ СУГЛОБІВ

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Культивовані аутологічні та алогенні
мезенхімальні стовбурові клітини
кісткового мозку в комплексному
лікуванні пацієнтів з хондральними
пошкодженнями та остеоартрозом
синовіальних суглобів**

Методичні рекомендації

Київ – Вінниця
2025

УДК 616–022.6–085:611–018.1
К88

Установа-розробник: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України

Укладачі:

д.мед.н., професор Бур'янов О.А.	(044) 288-01-26
д.мед.н., професор Омельченко Т.М.	(044) 288-01-26
к.мед.н., полковник медичної служби Клапчук Ю.В.	(066) 704-48-01
к.мед.н., доцент Соболевський Ю.Л.	(067) 935-94-15
асистент Дьомін В.М.	(044) 288-01-26
к.мед.н. Беспаленко А.А.	(095) 477-71-99
аспірант Базаров М.О.	(096) 098-34-68
аспірант Левицький Є.А.	(067) 423-23-58
аспірант Гончар К.В.	(068) 729-56-33

Рецензенти:

Грицай Микола Павлович — д.мед.н., професор, завідувач відділу кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», заслужений лікар України.

Зазірний Ігор Михайлович — д.мед.н., професор, керівник центру ортопедії, травматології та спортивної медицини клінічної лікарні «Феофанія» МОЗ України, заслужений лікар України.

Полулях Михайло Васильович — д.мед.н., професор, головний науковий співробітник відділення захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут ортопедії та травматології НАМН України», заслужений лікар України.

К88 Культивовані аутологічні та алогенні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку в комплексному лікуванні пацієнтів з хондральними пошкодженнями та остеоартрозом синовіальних суглобів — Методичні рекомендації / Бур'янов О. А., Омельченко Т. М., Клапчук Ю. В. та ін. / — Вінниця : ТВОРИ, 2025, 72 с. іл.

ISBN 978-617-552-702-3

Методичні рекомендації розроблені в рамках науково-дослідної роботи "Визначення критеріїв та показників безпеки та ефективності культивованих аутологічних та алогенних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в комплексному лікуванні пацієнтів з хондральними пошкодженнями та остеоартрозом синовіальних суглобів». Методичні рекомендації призначені для лікарів-ортопедів, травматологів та лікарів загальної практики. Методичні рекомендації видаються вперше в Україні.

УДК 616–022.6–085:611–018.1

ISBN 978-617-552-702-3

© Колектив укладачів, 2025
© Reocell TM, 2025

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
РОЗДІЛ 1. Остеоартроз	6
1.1. Визначення. Будова суглобового хряща	6
1.2. Класифікація та клінічна картина	8
1.3. Загальні принципи лікування	14
РОЗДІЛ 2. Стовбурові клітини	22
2.1. Стовбурові клітини. Особливості, класифікація	22
2.2. Мезенхімальні стовбурові клітини	25
2.3. Потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у регенерації тканин опорно-рухового апарату	29
РОЗДІЛ 3. Клінічний досвід застосування МСК при остеоартрозі	42
3.1. Клінічний випадок № 1 використання алогенних МСК	43
3.2. Клінічний випадок № 2 використання алогенних МСК	45
3.3. Клінічний випадок № 3 використання аутологічних МСК	48
РОЗДІЛ 4. Технологія лікування пацієнтів із хондральними пошкодженнями та остеоартрозом з використанням культивованих МСК	52
Висновки	58
Список використаних джерел	59

Перелік умовних скорочень

- BM-MSCs** — мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку
- PRP** (Platelet Rich Plasma) — збагачена тромбоцитами плазма
- PRF** (Platelet Rich Fibrin) — збагачений тромбоцитами фібрин
- ГК** — гіалуронова кислота
- ГСК** — гемопоетичні стовбурові клітини
- ЕСК** — ембріональні стовбурові клітини
- ІМТ** — індекс маси тіла
- іПСК** — індуковані плюрипотентні стовбурові клітини
- КТ** — комп'ютерна томографія
- КС** — кератансульфат
- МРТ** — магнітно-резонансна томографія
- МСК** — мезенхімальні стовбурові клітини
- НПЗП** — нестероїдні протизапальні препарати
- ОА** — остеоартроз
- ПГ** — протеоглікани
- ХС** — хондроїтинсульфат

Вступ

Остеоартроз (ОА) — найчастіше хронічне дистрофічно-дегенеративне захворювання, що характеризується первинним ураженням суглобового хряща з подальшим залученням у патологічний процес усіх елементів суглоба (субхондральних відділів кістки, суглобової сумки, зв'язкового апарату, синовіальної оболонки та м'язів). Даний процес супроводжується розвитком деформації суглобів, дисконгруентністю, больовим синдромом, втратою функціональної активності та розвитком вторинного запального процесу. Прогресування дегенеративного захворювання суглобів призводить до інвалідизації та зниження якості життя хворих [1].

На ОА припадає майже 80 % загальної кількості патології суглобів у осіб старше 60 років, у 10–30 % випадків це захворювання призводить до втрати працездатності різного ступеня. За останні 30–60 років зафіксовано зростання захворюваності на ОА у 5–9 разів. Медико-демографічні показники Європи та США вказують на процес “старіння” населення планети та збільшення частки осіб старше 60 років. Прогнозується збільшення захворюваності на ОА за рахунок пацієнтів молодого віку, що вказує на тенденцію “омолодження остеоартрозу” [1].

Незважаючи на велику кількість досліджень, лікування хворих із ОА залишається вагомим медично-соціальною проблемою, оскільки переважна більшість сучасних способів лікування ОА спрямовані на усунення запальних та больових реакцій і не впливають на оптимізацію умов для підтримки і стимуляції регенераторних можливостей хряща.

Подальші дослідження в даному напрямку є актуальним питанням сучасної ортопедії та потребують мультидисциплінарного підходу для його вирішення.

Розділ 1.

ОСТЕОАРТРОЗ

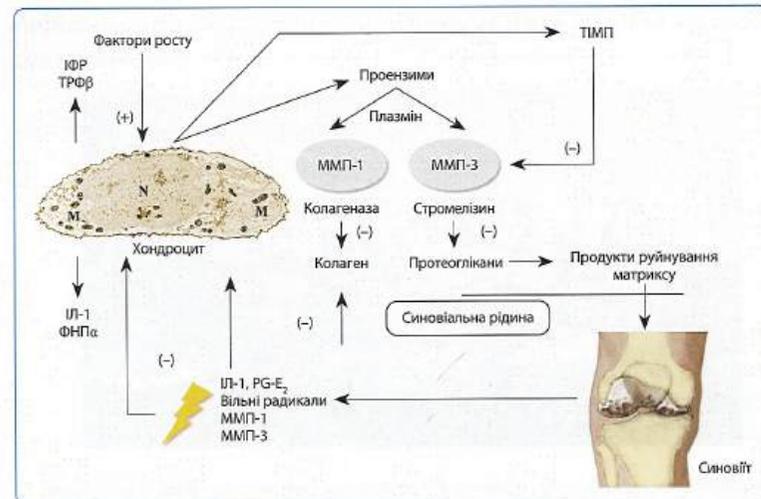
1.1. Остеоартроз. Визначення. Будова суглобового хряща

Остеоартроз — гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить первинне ураження суглобового хряща, з подальшим залученням у патологічний процес усіх елементів суглоба (субхондральних відділів кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули) [1].

Найчастіше при ОА уражуються суглоби кисті, перший плесно-фаланговий суглоб стопи, суглоби шийного та поперекового відділів хребта, колінні та кульшові суглоби. Однак за тяжкістю порушення функції опорно-рухового апарату перше місце займають кульшовий, колінний і надп'яtkово-гомилковий суглоби.

Основним патологічним проявом ОА є руйнування суглобового хряща, найважливіша функція якого — адаптація суглоба до механічного навантаження та забезпечення природного руху суглобових поверхонь.

Суглобовий хрящ має аваскулярну структуру та обмежену здатність до самовідновлення хондроцитів; вищезазначене характеризує обмежений потенціал регенерації хряща [2].

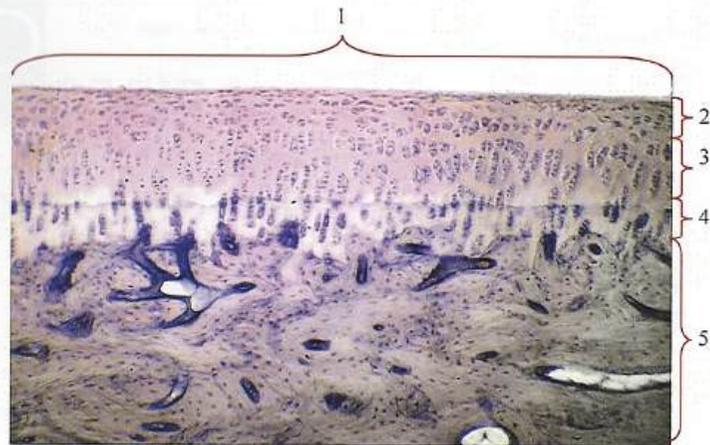


Травматологія та ортопедія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред.: Голки Г. Г., Бур'янова О. А., Климовицького В. Г. — Вінниця : Нова Книга, 2013. ISBN 978-966-382-496-3

Рис. 1. Схема патогенезу остеоартрозу:
(-) — катаболічний вплив на суглобовий хрящ;
(+) — анаболічний вплив на суглобовий хрящ.

ММП — матриксна металопротеїназа;
ТІМП — тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ;
ІЛ — інтерлейкін;
ТРФβ — трансформуючий ростовий фактор β;
ІФР — інсуліноподібний фактор росту;
ФНП — фактор некрозу пухлини; PG — простагландин

Хрящ складається з двох основних елементів: міжклітинної речовини (матриксу), що складає 94–98 % об'єму хрящової тканини, та клітин: хондроцитів і хондробластів (2–6 %). У свою чергу, двома найважливішими компонентами хрящового матриксу є макромолекули колагену різних типів (переважно II тип) та протеоглікани (ПГ). ПГ забезпечують унікальні адаптаційні



Травматологія та ортопедія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред.: Голки Г. Г., Бур'янова О. А., Климовицького В. Г. — Вінниця : Нова Книга, 2013. ISBN 978-966-382-496-3

**Рис. 2. Фізіологічна структура суглобового хряща.
Гематоксилін та еозин, $\times 100$:**

1 — суглобова поверхня; 2 — поверхнева зона; 3 — проміжна зона;
4 — глибока зона; 5 — субхондральна кісткова тканина

властивості хряща. 90 % ПГ хряща належить до родини агреканів. Ця молекула складається з білкового ядра, до якого приєднані ланцюги хондроїтинсульфату (ХС), кератансульфату (КС) та гіалуронової кислоти (ГК).

1.2. Остеоартроз. Класифікація та клінічна картина

ОА за етіологічним чинником поділяють на первинний (ідіопатичний) та вторинний. В основі первинного остеоартрозу лежить природне старіння, дегенерація суглобового хряща та

періартикулярних тканин: сухожилків, зв'язок, капсули суглоба, судин, м'язів.

Вторинний ОА є наслідком визначених етіологічних чинників. Виділяють чотири групи вторинних ОА:

- метаболічні;
- післязапальні;
- диспластичні;
- післятравматичні.

За поширеністю патологічного процесу — на:

- локалізований остеоартроз, при якому у патологічний процес залучаються менш ніж три суглоби. Локалізований остеоартроз можна поділити на моноартроз (у процес залучений один суглоб) та олігоартроз (залучено 2–3 суглоби);
- генералізований остеоартроз (поліартроз) уражує більше 3 окремих суглобів або суглобових груп.

За локалізацією:

- гонартроз (артроз колінного суглоба);
- коксартроз (артроз кульшового суглоба);
- артроз суглобів пальців рук і ніг, плечового, променево-зап'ясткового, надп'яtkово-гомількового суглобів і груднинно-ключичного зчленування;
- міжхребцевий артроз (остеохондроз та спондилоартроз).

Широке застосування має класифікація оцінки тяжкості ОА, яка була запропонована Kellgren у 1957 р., затверджена ВООЗ в 1961 р. та була доповнена Lawrence у 1982 р. [3]:

0 стадія — рентгенологічні ознаки відсутні;

1 стадія — сумнівні рентгенологічні ознаки;

2 стадія — незначне звуження суглобової щілини, одиничні остеофіти;

3 стадія — помірне звуження суглобової щілини, виражені остеофіти, субхондральний склероз;

4 стадія — виражене звуження суглобової щілини та виражена деформація суглобових поверхонь, грубі остеофіти, субхондральний склероз.

Ступінь ураження хряща при артроскопічній діагностиці встановлюється за чотиріступеневою класифікацією Outerbridge:

- 1 ступінь — це пом'якшення (розм'якшення) хряща;
- 2 ступінь — фрагментація хряща та його ерозії до половини глибини шару;
- 3 ступінь — глибокі ерозії та великі фрагментації з утворенням дефектів;
- 4 ступінь — утворення дефектів, дном яких є субхондральна кістка.

Характерні клінічні ознаки ОА

1. Болі в суглобах при артрозі мають свої особливості:
 - механічний біль — виникає при навантаженні на суглоб, виникає ближче до вечора, зменшується після нічного відпочинку;
 - стартові болі — виникають на початку ходьби, а потім зникають і з'являються після тривалого навантаження;
 - «блокадний біль» — характеризується періодичним «заклинюванням» суглоба (раптовий різкий біль, блокує рух в суглобі);
 - «нічний біль» — пов'язаний з венозною гіперемією, стазом крові у субхондральних відділах кістки, внутрішньокістковою гіпертензією.
2. Обмеження функції, рухливості і гучний болючий хрускіт (крепітація) в суглобі.
3. Деформація та періодичне набрякання суглобів.

Для підтвердження діагнозу ОА, крім клінічних даних, використовують інструментальні та лабораторні методи досліджень.

Інструментальні методи досліджень:

- Рентгенографія.
- Магнітно-резонансна томографія (МРТ).
- Артросонографія, ультразвукове дослідження суглоба.
- Комп'ютерна томографія (КТ).
- Артроскопія.
- Гістоморфологічний метод: біопсія, зазвичай виконується при проведенні діагностично-лікувальної артроскопії.

Лабораторні методи досліджень:

1. Оцінка фізичного, біохімічного, клітинного та молекулярного стану синовіальної рідини.
2. Визначення біологічних молекулярних маркерів у біологічних середовищах (сироватка крові, синовіальна рідина та ін.).

Співробітниками кафедри травматології та ортопедії НМУ імені О. О. Богомольця була розроблена робоча рентгенологічно-артроскопічна класифікація остеоартрозу колінного та надп'яtkово-гомілкового суглобів, яка ґрунтується на клініко-рентгенологічних ознаках і даних артроскопічної ревізії.

Уточнюється зона (локалізація) ураження суглобового хряща колінного суглоба. З метою визначення точної локалізації хрящову поверхню колінного суглоба розподіляють на сектори лініями, які відповідають анатомічним орієнтирам.

Виросток стегнової кістки має 8 секторів. Він поздовжньо розділяється на дві половини лінією, яку проектує на суглоб край меніска в середній своїй точці. Ця точка при рухах кінцівки у колінному суглобі зміщується по суглобовій поверхні та окреслює лінію, що поділяє виросток на дві частини. Потім відновлюється три перпендикуляри по відношенню до поздовжньої лінії на рівні середньої третини меніска. Перший — при повному розгинанні у колінному суглобі, другий — при згинанні під

Таблиця 1. Рентгенологічно-артроскопічна класифікація остеоартрозу колінного суглоба*

Рентгенологічна стадія за Kellgren та Lawrence	Етіологія ураження суглобового хряща	Артроскопічні ознаки					
		Локалізація ураження хряща, зона				Площа ураження хряща	Ступінь ураження хряща за Outerbridge
		Медіальний виросток стегна, зона	Латеральний виросток стегна, зона	Плато великогомілкової кістки, зона	Наколінник, зона		
0 ст	Травматична (гостра) Дегенеративна (хронічна)	M 1	L 1	T 1	PM	SS (до 2 см ²) SM (2–6 см ²) SL (від 6 см ²)	1 ступінь
1 ст		M 2	L 2	T 2	PL		2 ступінь
2 ст		M 3	L 3	T 3			3 ступінь
3 ст		M 4	L 4	T 4			4 ступінь
4 ст		M 5	L 5				
		M 6	L 6				
		M 7	L 7				
		M 8	L 8				

кутом 45°, третій — при згинанні під кутом 90°. Сектори позначаються буквою (M — медіальний виросток, L — латеральний) та цифрою від 1 до 8 (рис. 3).

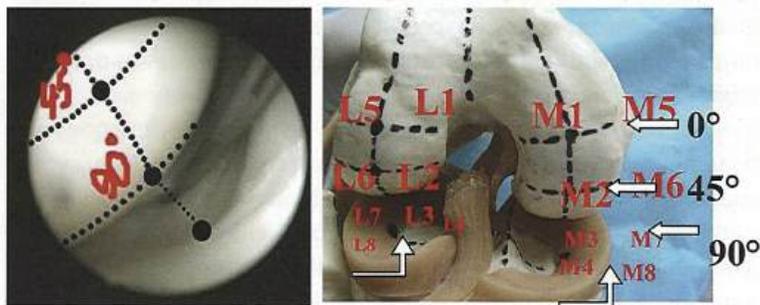


Рис. 3. Схема поділу хрящової поверхні виростків стегнової кістки на зони

Наколінник поділяється на 2 сектори повздовжньою лінією, що проходить по гребеню суглобової поверхні. Позначають сектори як PL та PM (рис. 4).

Плато великогомілкової кістки поділяють сагітальним та фронтальним перпендикулярами (через медіальний горбок) на 4 сектори. Сектори позначаємо буквою T та цифрою (від 1 до 4) (рис. 5).

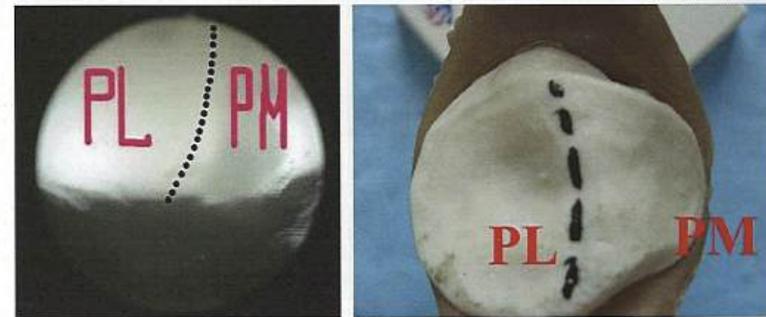


Рис. 4. Схема поділу хрящової поверхні наколінка на зони

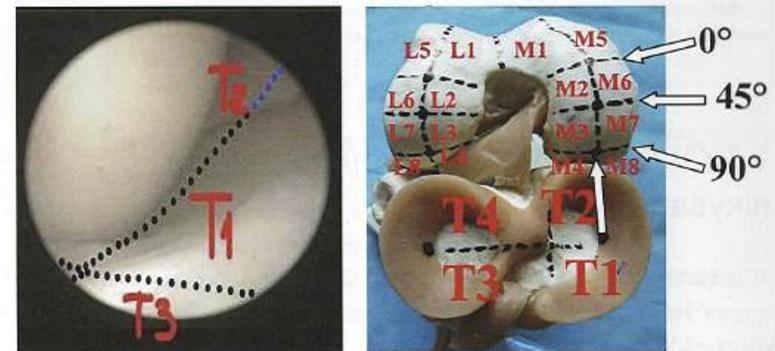


Рис. 5. Схема поділу хрящової поверхні великогомілкової кістки на зони

Для кожної патологічно зміненої анатомічної ділянки хрящової поверхні колінного суглоба (наколінок, виростки стегнової кістки, плато великогомілкової кістки) вказуються площа та ступінь ураження. За площею ураження виділяється три градації у квадратних сантиметрах [мале ушкодження — до 2 см² (SS), середнє — від 2 до 6 см² (SM), велике — понад 6 см² (SL)].

Таблиця 2. Класифікація остеохондральних уражень над'яtkово-гомiлкового суглоба

Рентгенологічна стадія за Kellgren і Lawrence	Етіологія пошкодження суглобового хряща	КТ, МРТ, Артроскопічні ознаки					
		Локалізація остеохондрального ураження, зона			Глибина ураження	Площа ураження	Ступінь ураження хряща по Outerbridge
		Зона суглобової поверхні таранної кістки	Суглобова поверхня великогомілкової кістки, зона	Суглобова поверхня латеральної кісточки, зона			
0 ст	Дегенеративна Травматична (гостра) (хронічна)	M 1			Н — хрящ В — субхондральна кістка НВ — хрящ, субхондральна кістка	SS (до 1,1 см ²) SM (1,1–3,1 см ²) SL (понад 3,1 см ²)	1 ст. 2 ст. 3 ст. 4 ст.
1 ст		M 2	DT-MA				
2 ст		M 3	DT-MP	DF			
3 ст		L 1	DT-MM				
4 ст		L 2	DT-CZ				
		L 3					

1.3. Остеоартроз. Загальні принципи лікування

Загальні принципи лікування ОА

- ▶ Немедикаментозне (нефармакологічне) лікування.
- ▶ Медикаментозне лікування:
 - препарати для місцевого застосування;
 - ліки системної дії.

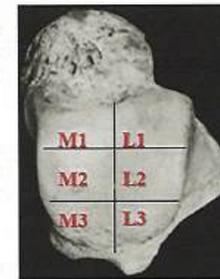


Схема розподілу суглобової поверхні великогомілкової та малоомілкової кісток у над'яtkово-гомiлковому суглобі на зони

Схема розподілу суглобової поверхні таранної кістки у над'яtkово-гомiлковому суглобі на зони



Приклад діагнозу:
Травматичне остеохондральне ураження (дефект) блока таранної кістки в зоні M2, M3, площа SS, глибина НВ. Вторинний остеоартроз над'яtkово-гомiлкового суглоба I ст. за Келгрен та Лоуренс.

Рис. 6. Схематичне зображення розподілу суглобових поверхонь над'яtkово-гомiлкового суглоба при визначенні локалізації хрящових та кістково-хрящових пошкоджень.

* Таблиці та рисунки запозичено з монографії: Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування / О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, О. Є. Міхневич [та ін.]; за ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченка — К.: Ленвіт, 2009. — 208 с. : іл. — Бібліогр. : с. 177–202.

- ▶ Внутрішньосуглобове введення лікарських засобів.
- ▶ Хірургічне втручання.

Нефармакологічні підходи до лікування ОА

Згідно з оновленими рекомендаціями ESCO, OARSI та ACR, до категорій сильної рекомендації належать такі заходи, як доступ пацієнта до інформації про хворобу (освіта), зміна способу життя, ходьба, нормалізація індексу маси тіла, щоденні фізичні вправи та зменшення механічного навантаження на суглоби

[4]. Крім того, до цієї категорії належать психофізичні методи лікування, такі як йога, гімнастика тай-чі та ін., що входять до рекомендацій OARSI та ACR при OA колінних і кульшових суглобів.

Переваги тих чи інших фізичних вправ та їх оптимальна інтенсивність не мають достатньої доказової бази, тому їх вибір лишається за лікарем та ґрунтується на індивідуальній оцінці пацієнта з огляду на його потреби і вподобання.

Препарати для місцевого застосування

Оновлені настанови ESCEO, OARSI та ACR одностайно надають категорію сильної рекомендації використанню топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (мазей, гелів) при OA. Також рекомендовано застосовувати капсаїцин (умовна рекомендація OARSI та ACR). Місцеве застосування НПЗП не має значення при лікуванні OA кульшового суглоба через анатомічні особливості.

В обговорюваному алгоритмі уперше зменшена значущість парацетамолу в лікуванні пацієнтів з OA. Його рекомендують застосовувати лише як додатковий засіб при збереженні клінічної симптоматики на тлі прийому засобів групи SYSADOA.

На першому кроці лікування пацієнтів з OA колінного суглоба робоча група ESCEO рекомендує призначити тривалу базисну терапію симптоматичними повільнодіючими протиартрозними препаратами (SYSADOA) з додаванням за необхідності парацетамолу [5].

При недостатній ефективності лікування, коли у пацієнта зберігається больовий синдром, призначають НПЗП, що є початком **другого кроку терапії** (рис. 8). Пероральні НПЗП ефективні для лікування у разі болю при OA, зумовлюючи слабкий або помірний вплив. При цьому розмір ефекту становить 0,35–0,58 [7]. Різниця в ефективності селективних інгібіторів ЦОГ-2, частково селективних або неселективних НПЗП при OA не виявлено [8, 9].

Рекомендації ESCEO, 2019 щодо ведення пацієнтів з OA

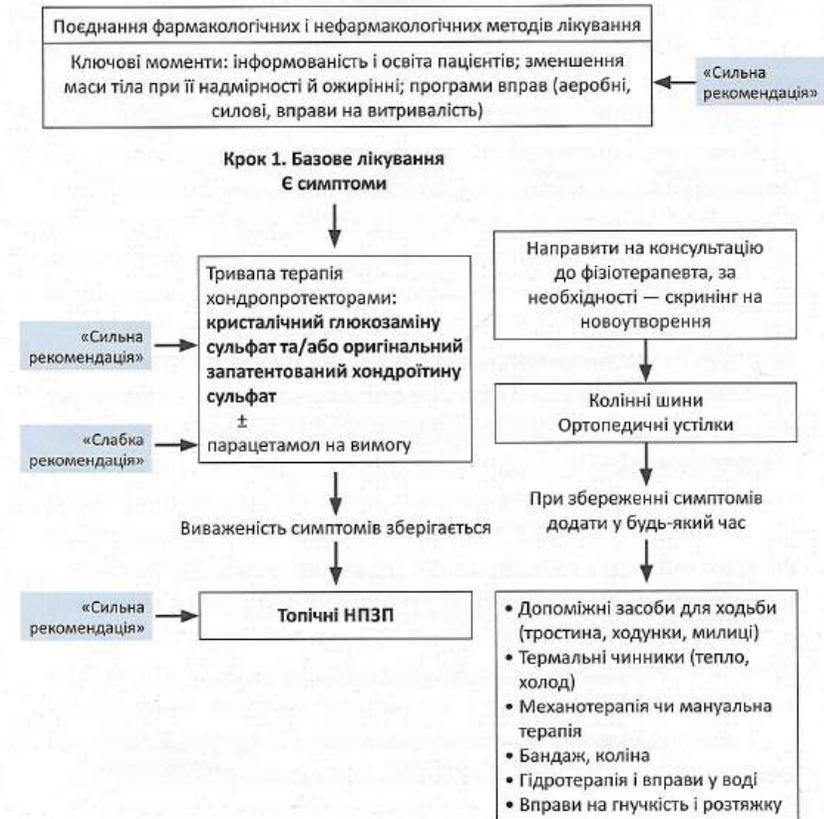


Рис. 7. Рекомендації ESCEO 2019 (крок 1).
(адаптовано за: Bruyere O. et al., 2019) [5]

Робоча група ESCEO рекомендує застосовувати пероральні НПЗП (селективні або неселективні) у терапії кроку 2. Застосування пероральних НПЗП має ґрунтуватися на врахуванні ризиків для пацієнта і клінічному досвіді лікаря.



Рис. 8. Рекомендації ESCEO 2019 (кроки 2, 3 та 4).
 (адаптовано за: Bruyere O. et al., 2019) [5]

Проведені метааналізи щодо оцінки безпеки НПЗП свідчать, що всі НПЗП, у тому числі й інгібітори ЦОГ-2, можуть викликати порушення з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, нирок. НПЗП здатні загострювати перебіг серцево-судинних захворювань, викликати дестабілізацію артеріальної гіпертензії, прогресування хронічної серцевої недостатності, порушувати роботу нирок та впливати на ефективність препаратів, що застосовуються у лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (блокатори бета-адренорецепторів, діуретики, інгібітори АПФ та ін.) [10–12].

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією рекомендується вимірювати артеріальний тиск до початку прийому НПЗП і контролювати його упродовж терапії. У разі наявності в анамнезі артеріальної гіпертензії рекомендується контроль артеріального тиску навіть при короткочасному прийомі НПЗП. У пацієнтів із резистентною до лікування гіпертензією слід взагалі уникати застосування НПЗП, якщо це можливо [12].

Усі НПЗП також пов'язані з підвищеним ризиком гострого ураження нирок, яке може бути особливо вираженим у перші 30 днів після початку терапії [13]. Ймовірність ураження нирок у пацієнтів з ОА нижча при збереженій функції, але небезпека ушкодження помітно підвищується при супутній артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності або цукровому діабеті.

При ОА рекомендується застосовувати НПЗП у найефективнішій дозі впродовж короткого періоду, необхідного для контролю болю. Загалом при ОА переважає прийом НПЗП на вимогу [14].

Внутрішньосуглобові ін'єкції: гіалуронова кислота і кортикостероїди. У разі протипоказань до призначення НПЗП або якщо у пацієнта зберігається симптоматика незважаючи на застосування НПЗП, можна розглянути внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти. Вона може бути хорошою альтернативою НПЗП при ОА колінних суглобів зі сприятливішим профілем безпеки, особливо для пацієнтів літнього віку або хворих з високим

ризиком розвитку ускладнень, викликаних НПЗП. Гіалуронова кислота при ОА зумовлює позитивний вплив на біль, функцію і загальну оцінку стану пацієнта [15, 16]. Терапевтичний ефект ін'єкцій гіалуронової кислоти може зберігатися до 6 міс. [17].

Робоча група ESCEO дає **слабку рекомендацію** відносно застосування гіалуронової кислоти у пацієнтів з наявними проти-показаннями до застосування НПЗП, або якщо у пацієнта все ще відзначають симптоми ОА, незважаючи на застосування НПЗП.

Кортикостероїдні препарати, введені в суглоб, швидко й ефективно пригнічують біль і запалення при синовіті. Однак важливо зазначити, що глюкокортикостероїди не покращують стан суглобового хряща, не зміцнюють кісткову тканину і не відновлюють гемомікроциркуляцію в ураженому суглобі. Проте кортикостероїди ефективніші, ніж плацебо і препарати гіалуронової кислоти, в короткостроковій перспективі за наявності погано контрольованого синовіту (2–4 тиж). Крім того, їхня ефективність може бути вищою у пацієнтів із сильним болем [18, 19]. Для внутрішньосуглобових ін'єкцій використовують зазвичай пролонговані форми бетаметазону, метилпреднізолону або тріамцинолону. Застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів як самостійний метод лікування ОА безперспективно і вкрай шкідливо для пацієнта. Їх слід призначати лише у складі комплексної терапії та при наявності відповідних показань. Робоча група ESCEO дає **слабкі рекомендації** щодо застосування кортикостероїдів внутрішньосуглобово.

При збереженні клінічної симптоматики у пацієнта з ОА переходять до третього кроку в лікуванні. До схеми лікування можуть бути включені або слабкі опіоїди (трамадол, кодеїн), або дулоксетин. При ОА колінних суглобів є докази знеболювального ефекту трамадолу [20]. Однак є і повідомлення, що серед пацієнтів з ОА віком 50 років і старше початкове застосування трамадолу асоціювалося зі значно вищою смертністю протягом першого року спостереження порівняно зі звичайними НПЗП, що призначали-

ся, але не порівняно з кодеїном [21]. Антидепресант дулоксетин застосовують у разі нейропатичного болю, хронічних больових синдромів, і деякі докази ефекту отримані при ОА, особливо у пацієнтів з болем внаслідок центральної сенситизації [22].

На підставі аналізу проведених досліджень ESCEO дає **слабку рекомендацію** щодо застосування слабких опіоїдів, а також дулоксетину як альтернативи слабким опіоїдам на третьому кроці алгоритму лікування в останній фармакологічній спробі перед операцією. Коли можливості фармакологічного лікування вичерпані, переходять до четвертого кроку лікування.

Фармакотерапевтичне і хірургічне лікування в пізніх стадіях ОА. У пацієнтів з пізнішими стадіями захворювання (III–IV) може виникнути питання про необхідність ендопротезування або виконання стабілізуючих (артродезуючих) хірургічних втручань.

Для пацієнтів із вираженою симптоматикою, яким хірургічне втручання призначене і вони перебувають у листі очікування, або які не бажають проводити хірургічне втручання, або наявні протипоказання до операції, останнім фармакологічним засобом можуть бути класичні пероральні опіоїди або трансдермальні опіоїдні системи.

ESCEO рекомендує (сильна рекомендація) проводити ендопротезування колінних суглобів у пацієнтів з ОА на термінальній стадії захворювання. Застосування пероральних або трансдермальних опіоїдів у пацієнтів з ОА на кінцевій стадії ОА колінного суглоба розцінено як **слабку рекомендацію**.

На сьогодні залишається невирішеним питання ефективного відновлення суглобового хряща як при його пошкодженні, так і при дегенеративно-дистрофічному ураженні на тлі ОА. Даний факт спонукає до подальшого пошуку, вивчення та розробки регенеративних методів лікування. Цей напрямок має найбільшу перспективу. Серед інших особливе значення має розробка диференційованого застосування мезенхімальних стовбурових клітин.

Розділ 2.

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ

2.1. Стовбурові клітини. Особливості, класифікація

Стовбурові клітини — це неспеціалізовані клітини-попередники всіх клітин і тканин організму людини. Ці клітини можуть самовідновлюватися шляхом поділу, а також можуть диференціюватися в досить велику кількість спеціалізованих типів клітин. У 1960-х роках новаторські експерименти Джеймса Тілла та Ернеста Мак-Кулоха стали ключовим моментом у дослідженні стовбурових клітин. Їхня робота привела до ідентифікації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) у кістковому мозку миші, революціонізувавши розуміння стовбурових клітин і заклавши основу для трансплантації кісткового мозку та регенеративної медицини [24].

Особливість стовбурових клітин — це здатність до самовідновлення: здатність проходити величезну кількість циклів клітинного поділу, зберігаючи свій недиференційований стан. Цей процес забезпечує постійне джерело стовбурових клітин для заміни пошкоджених або відмираючих клітин. Потентність — можливість диференціюватися у будь-який клітинний тип.

Тотипотентні стовбурові клітини мають потенціал для розвитку будь-якого типу клітин в організмі людини.

Плюрипотентні стовбурові клітини походять від тотипотентних клітин і здатні диференціюватися в клітини будь-якого з трьох первинних зародкових листків (ентодерми, мезодерми та ектодерми). Плюрипотентні стовбурові клітини, хоч і більш обмежені у своєму потенціалі диференціювання, все ж можуть давати початок різним спеціалізованим типам клітин у певній тканині чи певному органі.

Мультипотентні стовбурові клітини можуть утворювати лише близькі типи клітин (наприклад, гемопоетичні стовбурові клітини утворюють червоні кров'яні тільця, білі кров'яні тільця, тромбоцити тощо).

Уніпотентні стовбурові клітини можуть перетворитися лише на один тип клітин, але мають здатність до самовідтворення, що відрізняє їх від «нестовбурових» клітин.

Стовбурові клітини поділяють на кілька категорій [25]:

- ▶ Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК): це плюрипотентні стовбурові клітини, які отримують із внутрішньої клітинної маси бластоцист під час раннього ембріонального розвитку. Вони мають найширший потенціал диференціювання і можуть генерувати всі типи клітин в організмі людини.
- ▶ Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК): іПСК штучно перепрограмовуються з дорослих соматичних клітин, таких як фібробласти шкіри або клітини крові, для відновлення плюрипотентності. Ця революційна технологія, розроблена на початку Сін'я Яманакі з колегами у 2006 році, здійснила революцію в регенеративній медицині та моделюванні захворювань [26].
- ▶ Тканиноспецифічні (дорослі) стовбурові клітини: це мультипотентні стовбурові клітини, які знаходяться в різних тканинах і органах по всьому тілу, відповідають за відновлення та регенерацію тканин. Приклади включають гемопоетичні стовбурові клітини в кістковому мозку

ку, нервові стовбурові клітини в мозку та мезенхімальні стовбурові клітини в сполучних тканинах. Використання дорослих стовбурових клітин не має етичних питань, і під час їх використання відсутня спонтанна онкогенна трансформація.

- ▶ Фетальні стовбурові клітини: ці стовбурові клітини присутні в плодах, що розвиваються, і мають проміжні можливості диференціації між ембріональними та дорослими стовбуровими клітинами. У складі фетальних стовбурових клітин виділяють перинатальні екстраембріональні, які отримують із позазародкових органів (пуповини, амніона, плаценти) після пологів; серед них розрізняють гемопоетичні, мезенхімальні, епітеліальні та децидуальні стовбурові клітини.

Слід зазначити, що стовбурові клітини не є однорідними, їм притаманні певні характеристики (*Nagwa El-Badri, 2020*): відмінна здатність до самооновлення і можливість проходити тривалі періоди поділу як *in vitro*, так і *in vivo*; здатність диференціюватися в різні спеціалізовані клітини і клітинні лінії під певними фізіологічними, патологічними і/або експериментальними впливами; здатність до асиметричного поділу на дві неідентичні дочірні клітини з відмінною та різною долею [27].

Стовбурові клітини також визначаються як аутологічні, що продукуються у власному організмі майбутнього реципієнта, та алогенні, або донорські.

Крім того, важливими характеристиками стовбурових клітин є різна здатність до спонтанної онкогенної трансформації та формування імунної відповіді у реципієнта. Зазначені характеристики слід відносити до ризикоутворюючих при виборі підходів до застосування.

2.2. Мезенхімальні стовбурові клітини

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) — це стромальні клітини, які мають здатність до самовідновлення, а також демонструють багатолінійну диференціацію. Мезенхімальні стовбурові клітини є мультипотентними клітинами, які можуть диференціюватися в різні типи клітин, включаючи остеобласти (клітини кісткової тканини), хондроцити (клітини хряща), адипоцити (жирові клітини), теноцити (клітини сухожилків), міоцити (клітини м'язів). Висока концентрація МСК міститься саме у кістковому мозку. Такі клітини прискорюють відновлення тканин і зменшують запальну реакцію. МСК стали наріжним каменем клітинної терапії та регенеративної медицини, значною мірою завдяки своїм властивостям, включаючи багатопотенційну диференціацію та експресію імунomodуючих і протизапальних молекул *in vitro*, *in vivo* та при клінічному застосуванні [28], [23].

МСК були вперше виділені з кісткового мозку О. Фріденштейном у 1960-х роках як адгезивні клітини, фібробластоподібної морфології з клоногенним потенціалом та мультипотентним потенціалом до диференціації (перетворення).

МСК є найчастіше досліджуваними стовбуровими клітинами в клінічних випробуваннях [29]; лише у США зареєстровано майже 1000 клінічних випробувань [30]. Більшість випробувань є невеликими, неконтрольованими дослідженнями з відмінностями в дизайні, що ускладнює порівняння та аналіз результатів [31]. Нещодавній аналіз вивчив > 1000 клінічних випробувань стовбурових клітин, з яких 50 % були дослідженнями ранньої фази (фази I–II) [32].

Джерела і походження МСК. МСК знаходяться майже в усіх органах і вважаються стратегічним запасом для заміни або відновлення пошкоджених тканин. Найчастіше мезенхімальні стовбурові клітини виділяють з кісткового мозку, жирової тканини, плаценти й пуповини. Груднина і гребінь здухвинної

кістки — ключові джерела аспірації кісткового мозку для збору стовбурових клітин. Жирова тканина — це інше багате на МСК джерело клітин. Як правило, їх виділяють з підшкірної жирової тканини і з вісцерального жиру під час оперативних втручань, пов'язаних з лапаротомією або з ліпосакцією.

МСК кісткового мозку показали значно вищу остеогенну та хондрогенну здатність порівняно з адипогенними МСК [33, 34], мали більш ранню та високу активність лужної фосфатази, відкладення кальцію та експресію генів, пов'язаних з остеогенезом і хондрогенезом, та асоційованого з остеогенезом білка остеопонтину [33]. МСК, що отримані з кісткового мозку, характеризуються кращою здатністю до проліферації та утворення колоній, ніж МСК, отримані з жирової тканини [35]. Зазначимо, що МСК кісткового мозку, на відміну від МСК жирової тканини, добре зберігають здатність до диференціювання після багаторазових пасажів [35]. Кількість, частота і ступінь диференціації МСК кісткового мозку негативно корелюють з віком [36]. МСК жирової тканини мають високий потенціал ангиогенезу та васкулогенезу [37].

Дія стовбурових клітин. Початковою функцією МСК є секреція факторів росту та інших цитокінів (регуляція міжклітинних і міжсистемних взаємодій в організмі), для стимулювання процесу проліферації (поділ і ріст клітин) та ангиогенезу (утворення нових кровоносних судин).

Максимальна дія МСК відбувається лише за умови ізольованої високої концентрації цих клітин. Адаже кістковий мозок, окрім мезенхімальних стовбурових клітин, має ще й інші клітини — тромбоцити, еритроцити, ядерні клітини, гемопоетичні стовбурові клітини.

Терапевтичний ефект МСК реалізується двома основними шляхами:

1. Прямий — заміщення ушкоджених клітин трансплантованими МСК.

2. Опосередкований, або паракринний — секреція клітинами великого різноманіття біологічно активних речовин після введення, таких як фактори росту, цитокіни, гормони, та позаклітинних везикул, в тому числі й екзосом.

Терапевтична функція МСК. Хоумінг — це здатність клітин мігрувати до тканин та залишатися там. Мезенхімальні стовбурові клітини мігрують до пошкодженої ділянки та диференціюються в клітини, характерні для цих тканин, вивільняючи цитокіни та фактори росту для прискорення відновлення й регенерації тканин ендогенних клітин. У фізіологічних умовах міграція МСК є організованим процесом, який контролюється сигналами з навколишньої ніші [38].

МСК проліферують і диференціюються, забезпечуючи необхідні елементи для підтримки й відновлення тканин і органів. Ці трофічні функції МСК регулюються взаємодією між клітинами, а також секрецією факторів росту та інших медіаторів. Трофічні властивості клітини визначаються її здатністю опосередковано впливати на розташовані поблизу клітини шляхом виділення біологічно активних молекул. Серед речовин, які секретують МСК, — такі цитокіни, як IL-6 та IL-37, фактори росту, включаючи фактор росту тромбоцитів, еритропоетин, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор. Кондиціоноване середовище, в якому культивують МСК, прискорює загоювання і регенерацію тканин. Було виявлено, що фактори, вивільнені з мезенхімальних стовбурових клітин, сприяють нейрогенезу й ангиогенезу. Трофічний ефект МСК може досягатись також через вивільнення екстрацелюлярних везикул (екзосом), які діють як міжклітинні шатли та несуть у собі різноманітний секретомний вміст [27].

МСК та імуносупресія. Мезенхімальні стовбурові клітини мають важливі імуномодулюючі функції за рахунок вивільнення паракринних факторів, таких як простагландин E2 (PGE2), інтерлейкін 6 (IL-6), хемокіновий (C-C motif) ліганд 2 (CCL-2), G-CSF,

кістковий морфогенетичний білок 4 (BMP4), TGF- β та екстрацелюлярні везикули. МСК експресують антигени HLA-класу I, але не експресують антигени HLA-класу II і не мають костимулюючих молекул CD40, CD80 та CD86. Більш того, секретом МСК містить незліченну кількість протизапальних факторів, таких як IL-10 та TGF- β . Також повідомлялося про вплив МСК на вроджену й адаптивну імунну систему. Наприклад, спільне культивування МСК з Т-лімфоцитами індукувало апоптоз Т-лімфоцитів. Така дія вважається одним із механізмів, за допомогою якого МСК проявляють свій імуносупресивний потенціал. Імуносупресивна дія МСК може бути досягнута також за допомогою багатьох інших механізмів, включаючи залучення імуносупресивних клітин, наприклад, IL-10-продукуючих дендритних клітин, В-клітин, а також CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Т-регуляторних клітин. Крім того, МСК можуть пригнічувати виділення макрофагами IL-6 та TNF- α у зв'язку із секрецією PGE2 та індоламін-2,3-діоксигенази (IDO). Багаторівнева імуносупресивна дія МСК робить їх помічними для подолання імунного відторгнення органів після трансплантації [39].

Вплив МСК на запалення. Відомо, що МСК можуть взаємодіяти з імунними клітинами вродженої та адаптивної імунної системи. Ця взаємодія спричинена виділенням великої кількості біологічно активних речовин, таких як цитокіни, хемокіни і фактори росту. Згідно з дослідженнями, використання МСК при хронічному запаленні приводить до значного зниження таких прозапальних цитокінів, як IL-6, TNF α і CRP. Мезенхімальні стовбурові клітини здатні регулювати запальний процес, у тому числі за рахунок приєднання до ділянки запалення [40].

Вплив МСК на ангиогенез. Оскільки надходження необхідних поживних речовин є однією з умов загоєння, ангиогенез є більш ніж важливою функцією МСК. Саме тому використання МСК є перспективним щодо ангиогенної терапії у таких напрямках, як лікування пацієнтів з ішемічними та нейродегенеративними захворюваннями, загоєння ран, для лікування фіброзу

тканин і органів. Наукові дані свідчать, що анатомічне розташування МСК у периваскулярному просторі кровеносних судин розсіяне по всьому тілу. Така гістологічна локалізація свідчить про те, що МСК сприяють утворенню нових кровеносних судин *in vivo*. Наприклад, МСК можуть вивільняти фактори ангиогенезу і протеази, які полегшують формування судин та *in vitro* здатні підвищувати/підтримувати ангиогенез [41].

2.3. Потенціал мезенхімальних стовбурових клітин у регенерації тканин опорно-рухового апарату

Із розвитком можливостей навігації, а саме — ультразвукової візуалізації, використання електронно-оптичних перетворювачів тощо — на початку нинішнього сторіччя значного поширення набули локальні техніки введення біотехнологічних продуктів. Таким чином, виник новий напрямок — інтервенційна ортопедія або інтервенційна ортобіологія.

Інтервенційна ортопедія — напрямок ортопедії, який бурхливо розвивається у світі й полягає у застосуванні мінімально інвазивних процедур клітинних продуктів на основі клітин, таких як стовбурові клітини, тромбоцити, та є альтернативою оперативному лікуванню [42].

Клітинні компоненти, що беруть участь у регенерації тканин опорно-рухового апарату, представлені тромбоцитами, які містять цитокіни (в тому числі фактори росту), що беруть участь у процесах регенерації тканин, фібробластами, мезенхімальними стовбуровими клітинами, хондроцитами, остеобластами тощо [43]. Морфогенетичний компонент регенерації представлений цитокінами, або факторами росту. Так, у процесі регенерації тканин опорно-рухового апарату беруть участь кісткові

морфогенетичні білки — BMPs 2, 4, 7, які є стимуляторами остеогенезу; трансформуючий та інсулінозалежний фактори росту — TGF- β ; IGF — стимулятори хондрогенезу.

Джерелом цитокінів (у тому числі факторів росту) для застосування в клінічній практиці найчастіше є аутологічні концентрати тромбоцитів: PRP (Platelet Rich Plasma — збагачена тромбоцитами плазма), PRF (Platelet Rich Fibrin — збагачений тромбоцитами фібрин). Крім того, таким джерелом можуть бути й інші клітини: фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини. Морфогенетичний компонент також може бути представлений гормонами (наприклад, паратиреоїдний гормон, соматотропний гормон) [43].

Механічний фактор є завершальним та надзвичайно важливим компонентом для вдалого застосування регенеративних технологій. В ортопедії й травматології відновлення біомеханіки (остеосинтез, корекційні остеотомії, внутрішньосуглобові оперативні втручання, ендопротезування суглобів) є обов'язковою умовою для успішного застосування методик регенеративної медицини. Водночас реконструктивні оперативні втручання в поєднанні з регенеративними технологіями є надзвичайно перспективною комбінацією.

Роль культивованих МСК при впливі на ОА може бути:

- ▶ прямою (шляхом перетворення в різні тканини або типи клітин) — у разі ОА (остеоартроз) МСК можуть диференціюватися в хондроцити, що приводить до поліпшення функцій суглобів та зменшення больового синдрому;
- ▶ непрямою (вплив на ендогенні клітини пацієнта шляхом паракринного ефекту — локальна трофічна, імуномодулююча функція, що сприяє оздоровленню середовища).

Спираючись на нещодавно опублікований огляд [44] та інші публікації, що мали на меті дослідити ефективність проведених клінічних досліджень з використання мезенхімальних стовбу-

рових клітин (МСК, MSC) для лікування остеоартрозу (ОА), можна зробити наступні висновки.

Джерела отримання МСК:

- ▶ 48 % — МСК виділені з кісткового мозку (BM-MSC, bone marrow derived MSC);
- ▶ 37 % — із жирової тканини (AD-MSC, adipose derived MSC);
- ▶ 6 % — із синовіальної рідини (SD-MSC, synovium derived MSC);
- ▶ 3 % — із пуповинної крові (hUCB-MSC, human umbilical cord blood derived MSC);
- ▶ 3 % — із плаценти (PLMSC, placenta derived MSC);
- ▶ 3 % — із периферичної крові (PBMSC, peripheral blood derived MSC).

Найчастіше за джерело отримання мезенхімальних стовбурових клітин обирався кістковий мозок. (Даний вибір зумовлено тим, що BM-MSC були першими виявленими і через це є найбільш дослідженими). Проте чим далі, тим більше уваги звертають на інші джерела отримання, серед яких і жирова тканина, що наздоганяє за популярністю кістковий мозок. Також слід зазначити деякі переваги AD-MSC над BM-MSC. У публікаціях ідеться про вплив віку донора на стан МСК [45], здатність до диференціації, ефективність на тваринних моделях та у клінічних дослідженнях [46].

Способи введення культивованих МСК. Ін'єкції МСК роблять безпосередньо в суглобову порожнину. Ця техніка сприяє загоєнню пошкодженого хряща разом із прямою диференціацією МСК у хондроцити та виробництвом матриксу в пошкодженій ділянці.

Показано, що ін'єкція МСК у формі гелю в суглобову порожнину покращує результати лікування пацієнтів [47]. У дослідженні на тваринах BM-MSC культивували та імплантували каркас з колагенової гіалуронової кислоти, що значно посилювало вироблення колагену II типу в дефектах хряща [48].

Крім того, кількість МСК може відігравати значну роль в одужанні та прогнозі пацієнтів з ОА. Різні донори, реципієнти, процедури росту клітин і покоління передачі ускладнюють стандартизацію відповідної дози МСК. Дослідження засвідчили, що ефективність МСК для лікування ОА певною мірою зростає зі збільшенням дози [49], але вони здебільшого знаходяться в діапазоні $1-100 \times 10^6$ [50].

Дозування. Було розглянуто опубліковані результати досліджень [51–64] на предмет ефективності застосування МСК для лікування ОА. Використовували кількість клітин з діапазону $1 \times 10^6-150 \times 10^6$ одиниць, мода вибірки становить 50×10^6 , на другому місці за частотою використання була доза розміром 10×10^6 . Проте, спираючись на висновок Song і команди [65], де серед порівнюваних доз були 10×10^6 та 50×10^6 , можна зробити висновок про доцільність застосування саме 50×10^6 . Хоча середньою ефективною дозою можна вважати 40×10^6 .

Ефективність МСК при ОА. Дослідження Jose M. Lamo-Espinosa показали, що одна внутрішньосуглобова ін'єкція *in vitro* розширених аутологічних BM-MSC разом з HA є безпечною та можливою процедурою, яка приводить до клінічного та функціонального покращення ОА колінного суглоба, особливо при введенні 100×10^6 клітин [66].

У дослідженні Aurelio Vega було підтверджено доцільність і безпеку та визначено ознаки клінічної ефективності. Пацієнти, які отримували MSC, показали значне покращення альгофункціональних показників порівняно з активним контролем, які отримували гіалуронову кислоту. Кількісна оцінка якості хряща за допомогою вимірювань релаксації T2 показала значне зменшення пошкоджених ділянок хряща з покращенням якості хряща у пацієнтів, які отримували МСК. Алогенна терапія MSC може бути дійсною альтернативою для лікування хронічного остеоартрозу колінного суглоба, яка є зручнішою з точки зору матеріально-технічного забезпечення, ніж аутологічна терапія

Табл. 3. Огляд клінічних досліджень із застосуванням різних джерел МСК для лікування ОА [68]

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
Wakitani et al. [69]	2007	Повнотовщинні дефекти суглобового хряща пателлофеморальних суглобів	N = 3; Жінки = 1; Чол. = 2; Середній вік = 40 р.	Аутологічні BM-MSCs	Хірургічна імплантація у вигляді колієного латенового гелю, з BM-MSC (5×10^6 клітин/мл)	1 рік	Усі показники IKDC покращилися до понад 60. МРТ показало дефекти, які були заміщені за допомогою фіб्रोнохрящової тканини
Centeno et al. [70]	2008	Дегенеративний остеоартроз колінного суглоба	N = 1; Жінки = 0; Чол. = 1; Середній вік = 46 р.	Аутологічні і BM-MSCs	Черезшкірна ін'єкція (2.24×10^8)	6 місяців	Через 3 місяці VAS знизився з 4 до 0,38, тобто на 95 %. Діапазон рухів суглоба збільшився з -2 градусів до +3 градусів при розтягуванні
Orozco et al. [71]	2013	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 12; Жінки = 6; Чол. = 6; Середній вік = 49 ± 5 р.	Аутологічні BM-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (40×10^6 cells)	1 рік	Кількісна оцінка якості хряща за допомогою вимірювання режиму T2 продемонструвала в середньому 27% зменшення пошкоджених ділянок хряща; були зареєстровані середні значення VAS 45 і 47.

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
<i>Orazco et al.</i> [72]	2014	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 12; Жінки = 6; Чол. = 6; Середній вік = 49 ± 5 р.	Ауто-логічні BM-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (40 × 10 cells)	2 роки	Терапевтична ефективність становила 0,71 для VAS та 0,66 для індексу тяжкості Lequesne; бал WOMAC коливався від 0,44 до 0,78.
<i>Lamo-Espinosa et al.</i> [73]	2016	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 30; Жінки = 11; Чол. = 19; Середній вік = 61 р.	Ауто-логічні BM-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (10 or 100 × 10 ⁶)	1 рік	Середній показник VAS у контрольній групі, групах із низькими та високими дозами змінився відповідно через 1 рік. Оцінки WOMAC у групі високих доз показали покращення на 16,5 балів через 1 рік.
<i>Lamo-Espinosa et al.</i> [74]	2020	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 60; Жінки = 27; Чол. = 3; Середній вік = 55 р.	Ауто-логічні BM-MSCs	Латеральна ін'єкція колінного суглоба (100 × 10 ⁶)	1 рік	Середній значення VAS у групах PRGF® та BM-MSC з PRGF® змінилися з 51,5,3 до 4,5 і 3,5 відповідно через 1 рік. Оцінки WOMAC змінилися з 31,9 і 33,4 до 22,3 і 23,0 відповідно.

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
<i>Vangsness et al.</i> [75]	2014	After partial meniscectomy	N = 55; Жінки = 20; Чол. = 35; Середній вік = 46 р	Алогенні BM-MSCs	Верхньолатеральна ін'єкція колінного суглоба (50 or 150 × 10 ⁶)	2 роки	Об'єми м'якшуків (24 % пацієнтів у групі, яким вводили 50 × 10 ⁶ BM-MSC, і 6 % у групі, яким вводили 150 × 10 ⁶ BM-MSC) значно збільшилися.
<i>Vega et al.</i> [76]	2015	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 30; Жінки = 17; Чол. = 13; Середній вік = 57 ± 9 р	Алогенні BM-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (40 × 10 ⁶)	1 рік	Середні показники за VAS в експериментальній групі та контрольній групі зросли з 54 і 64 до 33 і 51 відповідно. Оцінка болу WOMAC знизилась з 46 і 50 до 30 і 44 відповідно.
<i>Gupta et al.</i> [77]	2016	Остеоартроз колінного суглоба II–III ст.	N = 60; Жінки = 45; Чол. = 15; Середній вік = 56 ± 7,43 р	Алогенні BM-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (25, 50, 75, or 150 × 10 ⁶)	1 рік	Показники WOMAC і загальні показники ICOAP знизилися в усіх групах лікування, показник VAS знизився в усіх групах, крім 150 × 10 ⁶ , а в групі 25 × 10 ⁶ було найбільше зниження (64,8 %, 34,6 % і 67,4 %).

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
Jo et al. [78]	2014	Остеоартроз колінного суглоба III–IV ст.	N = 18; Жінки = 15; Чол. = 3; Середній вік = 62 р.	Аутологічні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (1, 5, or 10 x 10 ⁶)	6 місяців	Показник WOMAC у групі 10 x 10 ⁷ зменшився на 39 %, а показник KSS у колінних суглобах у групах 1 і 10 x 10 ⁷ зріс на 91 % і 50 % відповідно
Koh et al. [79]	2012	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 25; Жінки = 17; Чол. = 8; Середній вік = 54,1 р.	Аутологічні AD-MSCs	Черезшкір-ва ін'єкція в поєднанні з артроскопічним дебридментом (1.89 x 10 ⁶)	16,4 місяців	Середні показники за шкалами активності Лісхольма та Тегнера в досліджуваній групі покращилися на 26,9 та 1,3 бала відповідно; оцінка VAS знизилася на 2,2 бала
Pers et al. [80]	2016	Остеоартроз колінного суглоба III–IV ст.	N = 18; Жінки = 10; Чол. = 8; Середній вік = 64,6 р.	Аутологічні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (2, 10, or 50 x 10 ⁶)	6 місяців	Жодних серйозних побічних ефектів не повідомлялося, а шкала WOMACpain знизилася на 30,7 ± 10,7 мм у групі 2 x 10 ⁶ .

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
Freitag et al. [81]	2019	Остеоартроз колінного суглоба II–III ст.	N = 30; Жінки = 14; Чол. = 16; Середній вік = 53,6 р.	Аутологічні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (100 x 10 ⁶)	1 рік	NPRS було покращено на 69 % у групі лікування. Середній бал WOMAC змінився з 57 до 85,7
Lee et al. [82]	2019	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 24; Жінки = 18; Чол. = 6; Середній вік = 62,7 р.	Аутологічні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (1 x 10 ⁸)	6 місяців	Показники WOMAC і VAS у групі AD-MSC змінювалися з 60 і 6,8 до 26,7 і 3,4 відповідно
Lu et al. [83]	2019	Остеоартроз колінного суглоба I–III ст.	N = 52; Жінки = 46; Чол. = 6; Середній вік = 55 р.	Аутологічні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (5 x 10 ⁷)	1 рік	Загальний об'єм суглобового хряща в групі лікування збільшився на 193,36 ± 282,80 мм ³ порівняно з вихідним рівнем для лівого коліна на 108,70 ± 220,13 мм ³ для правого коліна за 1 рік

Список л-ри	Роки	Стани	Обсяг вибірки	Джерело МСК	Процедура	Термін	Результати
Lu et al. [84]	2020	Остеоартроз колінного суглоба II–IV ст.	N = 22; Жінки = 19; Чол. = 3; Середній вік = 57,93 р.	Алогенні AD-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція (1,2 or 5 x 10 ⁷)	48 тижнів	Спільна оцінка показників VAS, SF-36 і WOMAC покращилася із середніми показниками 2,03, 15,3 і 16,97 відповідно в трьох експериментальних групах
Wang et al. [85]	2016	Помірний або важкий дегенеративний остеоартрит колінного суглоба	N = 36; Жінки = 15; Чол. = 21; Середній вік = 53,33 р.	Алогенні HUC-MSCs	Внутрішньосуглобова ін'єкція ((2–3) x 10 ⁷)	6 місяців	Результати Lysholm і WOMAC через 1–6 місяців і оцінка за шкалою SF-36 через 2–6 місяців були значно кращими, ніж до лікування в групі лікування клітинами
Park et al. [86]	2017	K–L — III ст. остеоартрозу колінного суглоба та ICRS IV ст. ушкодження	N = 7; Жінки = 5; Males = 2; Середній вік = 58,7 р.	Алогенні HUCB-MSCs	Хірургічна імплантація комплексу стовбурових клітин і гідрогелю гіалуронової кислоти (0,5 x 10 ⁷)	7 років	Дозрівання репаративної тканини спостерігалось під час 12-тижневого артроскопічного дослідження. Показники VAS та IKDC на 100 мм змінилися з 49,1 і 39,1 до 19,3 і 63,2 відповідно через 24 тижнів

MSC. Процедура проста і не потребує хірургічного втручання, знеболює і значно покращує якість хряща [67].

Тривалість позитивного ефекту. На даному етапі кількість клінічних досліджень з тривалим періодом постін'єкційного нагляду для встановлення тривалості позитивного результату все ще невелика. Проте є кілька досліджень, що підтверджують тривале збереження позитивних змін [58, 62, 87] — протягом follow-up, що тривав 30 місяців, 4 та 7 років. Усі пацієнти продемонстрували клінічні покращення, такі як збільшення дистанції ходьби, зменшення показників VAS і WOMAC, які були підтверджені MPT, та інші досліджувані критерії оцінки результатів. У випадку тривалих спостережень покращення були значними і залишались кращими за вихідні показники протягом усього періоду.

Побічні ефекти. Найпоширенішими побічними ефектами, що характерні для терапії МСК у вигляді внутрішньосуглобової ін'єкції, були локалізовані біль та набряк помірної сили. У більшості публікацій інформація про тривалість побічних ефектів відсутня. Серед вказаних даних зазначено найчастішу тривалість, що становила 1–6 днів. Не спостерігали серйозних побічних ефектів, таких як тромбоемболія легеневої артерії, смерть або системні ускладнення. Не було змін у функції печінки, гематологічних чи біохімічних аналізах до і після клітинної терапії. У пацієнтів не було жодних ознак пухлини чи неопластичних трансформацій.

Результати застосування МСК. За даними Carneirol зі співавт., 62,5 % досліджень виявили значущі покращення в показниках і 71 % оглянутих досліджень спостерігали клінічно важливі зміни. Серед розглянутих нами досліджень про найкращі зміни з урахуванням позитивних змін на знімках MPT і тривалість постін'єкційного нагляду сповістили Soler з командою. За результатами їхнього дослідження, на 12 місяць після введення клітин показник VAS змінився на 66 %, на 4 рік після огляду — на

приблизно 75 %. Також було відзначено скорочення часу релаксації при T2-картуванні.

Dilogo і команда отримали наступні результати: за шкалою KOOS на 2 рік показник оцінки симптомів покращився на 31,7 %; біль — на 43,04 %; щоденна активність — на 44,8 %; так само і показники за шкалою «спорт та якість життя» покращились більше ніж удвічі. Покращення на MPT показало на 13,5 %.

Ще одне дослідження [88], у якому використовували три різні дози, показало, що показник WOMAC покращився на 39 % та VAS — на 45 % через 6 місяців після ін'єкції в групі високої дози. Ступінь за Келгреном – Лоуренсом, ширина суглобової щілини, механічна вісь та анатомічна вісь не змінювалися суттєво протягом 6 місяців у всіх групах дозування. Розмір дефекту хряща, виміряний за допомогою MPT, значно зменшився: у медіальному виростку стегнової кістки — на 40 %, у медіальному виростку великогомілкової кістки — на 49 %, у латеральному виростку стегнової кістки — на 51 %, у латеральному виростку великогомілкової кістки — на 46 %, у наколінку зниження становило 15 %. Глибина дефекту хряща не показала значних змін протягом 6 місяців у всіх групах доз. Інтенсивність сигналу регенерованого хряща в кожному компартменті мала незначну тенденцію ставати ізоінтенсивною протягом 6 місяців у групі високої дози, але без статистичної значущості. Об'єм хряща також поступово збільшувався: у медіальному виростку стегнової кістки — на 14 % та у медіальному виростку великогомілкової кістки — 22 %. Розмір дефекту хряща, виміряний при артроскопії, продемонстрував значне зменшення дефекту хряща: у медіальному виростку стегнової кістки на 32 % і на 64 % у медіальному виростку великогомілкової кістки у групі високої дози. Розмір дефекту хряща в латеральному виростку стегнової кістки та наколінка не змінювався у всіх групах доз протягом 6 місяців. Середня товщина суглобового хряща зросла з $0,4 \pm 0,3$ мм перед ін'єкцією до

$1,6 \pm 0,8$ мм після ін'єкції, тобто на 300 %. Середня товщина регенерованого хряща у чотирьох пацієнтів, які не мали хряща (ступінь ICRS 3C), до ін'єкції також становила $1,6 \pm 0,5$ мм. Гістологія продемонструвала товсту, гіаліноподібну регенерацію хряща.

Розділ 3.

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МСК ПРИ ОСТЕОАРТРОЗИ

Назва дослідження: лікування остеоартрозу синовіальних суглобів внутрішньосуглобовими ін'єкціями культивованих мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку (BM-MSC).

Метою дослідження було створення технології лікування пацієнтів із хондральними пошкодженнями та остеоартрозом з використанням мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Отримання власного досвіду лікування пацієнтів з остеоартрозом за допомогою внутрішньосуглобових ін'єкцій культивованих мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Визначити безпеку та ефективність (клінічну і рентгенологічну) внутрішньосуглобового введення культивованих мезенхімальних стовбурових клітин (МСК).

**Основна і контрольна група налічує понад
40 пацієнтів**

Ранні результати клінічних досліджень вказують на те, що одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція культивованих BM-MSC є безпечною та ефективною процедурою, яка приводить до клінічного та функціонального покращення стану пацієнтів з ОА колінних суглобів.

3.1. Клінічний випадок № 1 використання алогенних МСК

Пацієнтка Л., 46 років. Скарги на болі у лівому колінному суглобі, які посилюються під час навантажень та тривалої ходьби. Болі турбують довше 5 років, лікувалась консервативно (НПЗП, ін'єкція гіалуронової кислоти у 2020 році). Зі слів пацієнтки, з 2022 року стан погіршився. Соматично хворіє на артеріальну гіпертензію. ІМТ = 29,75.

За даними МРТ лівого колінного суглоба від 13.10.2022 наявна центральна дегенерація заднього рогу латерального меніска та заднього рогу і тіла медіального меніска Stoller II. Хондромалія хряща латерального виростка стегнової та в/гомілкової кістки Outerbridge grade 2.

Після дообстеження пацієнтці запропоновано лікування у вигляді одноразової ін'єкції **алогенних МСК у кількості 50 млн**. Через 1 місяць після ін'єкції препарату пацієнтка пройшла курс лікування хондропротекторами. Контрольне МРТ виконано через рік після ін'єкції. На наступний день після ін'єкції препарату пацієнтка скаржилась на незначне посилення болю в колінному суглобі. Біль повністю перестав турбувати на 3-й день без необхідності у прийомі НПЗП. Жодних інших побічних ефектів не спостерігалось.

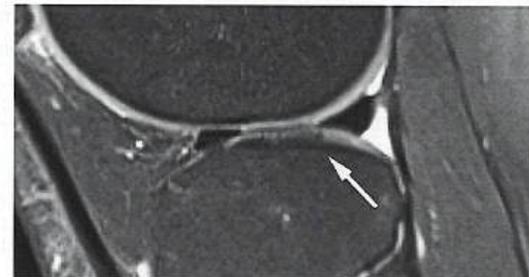


Рис. 9. МРТ-картина до лікування (13.10.2022). МР-ознаки пошкодження хряща латерального виростка в/гомілкової кістки.



Рис. 10. Контроль МРТ (04.10.2023)

Після лікування. Ознаки відновлення структури раніше виявленого дефекту хряща латерального виростка в/гомілкової кістки. Заміщення дефекту тканиною, за сигнальними характеристиками подібною до гіалінового суглобового хряща.

Функціональна оцінка стану колінного суглоба за шкалою

Лісхольма:

- до проведеного лікування — 83 бали (функціональний стан — задовільний);
- після проведеного лікування — 90 балів (функціональний стан — добрий).

Альгофункціональний індекс Лекена:

- до проведеного лікування — 7 балів (середній ступінь);
- після проведеного лікування — 3 бали (легкий ступінь).

Шкала WOMAC (Western Ontario and McMaster University):

- до проведеного лікування — 35;
- після проведеного лікування — 16.

Оцінка якості життя SF-36	До	Після
Фізична активність	70 %	95 %
Функціональні обмеження через фізичне здоров'я	75 %	100 %
Функціональні обмеження через емоційні проблеми	100 %	100 %

Енергія/втома	65 %	80 %
Емоційне благополуччя	84 %	92 %
Соціальна адаптація	62,5 %	100 %
Біль	57,5 %	77,5 %
Загальний стан здоров'я	55 %	70 %

Візуальна аналогова шкала:

- до лікування: від 6 до 7 — сильний;
- після: від 2 до 3 — слабкий.



3.2. Клінічний випадок № 2 використання алогенних МСК

Пацієнт Ю., 47 років. Скарги на болі та набряк у правому колінному суглобі, які посилюються під час навантажень. Болі почали турбувати після травми понад 7 років тому. Лікувався консервативно (НПЗП, фізіопроцедури). Зі слів пацієнта, на початку 2022 року став більше навантажувати суглоби, НПЗП не давали стійкого клінічного ефекту. Соматично здоровий. ІМТ = 30,96. За даними МРТ правого колінного суглоба від 11.09.2022. Дегенеративні зміни правого колінного суглоба. Хондромалія хряща стегнової та в/гомілкової кісток (gr. 4 з боку латеральних виростків; gr. 1–2 з боку медіальних). Горизонтальний розрив заднього рогу та тіла латерального меніска (Stoller IIIb). Центральна деген-

нерація заднього рогу медіального меніска з дрібним косим розривом (Stoller II). Помірний синовіїт (супрапателлярний бурсит).

Після дообстеження пацієнту запропоновано лікування у вигляді одноразової ін'єкції **алогенних МСК у кількості 50 млн на 2 мл гіалуронової кислоти**.

Контрольне МРТ виконано через рік після ін'єкції.

Жодних побічних ефектів не спостерігалось.

Функціональна оцінка стану колінного суглоба за шкалою

Лісхольма:

- до проведеного лікування — 70 балів (функціональний стан — задовільний);
- після проведеного лікування — 89 балів (функціональний стан — добрий).

Альгофункціональний індекс Лекена:

- до проведеного лікування — 8 балів (виражений ступінь);
- після проведеного лікування — 4 бали (легкий ступінь).

Шкала WOMAC (Western Ontario and McMaster University):

- до проведеного лікування — 32;
- після проведеного лікування — 13.

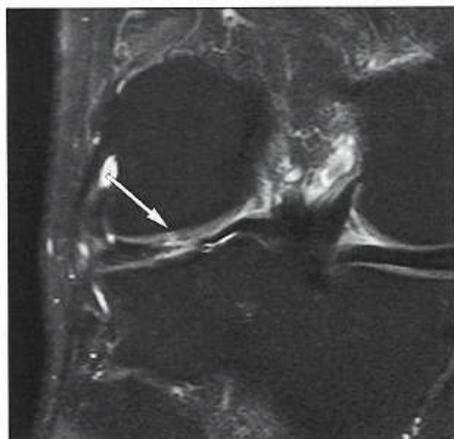


Рис. 11. Картина до початку лікування.
МР-ознаки розриву задніх відділів хряща латерального виростка стегнової кістки, без субхондрального набряку та кістоподібної перебудови

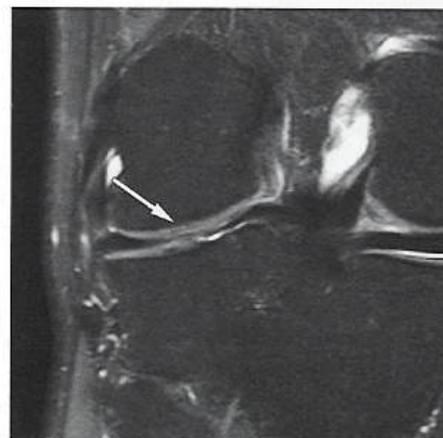


Рис. 12. Контроль МРТ через 1 рік (01.07.2023)
МР-ознаки заміщення відомого дефекту хряща з відновленням структури та контурів на тлі проведеного лікування

Оцінка якості життя SF-36	До	Після
Фізична активність	40 %	85 %
Функціональні обмеження через фізичне здоров'я	50 %	100 %
Функціональні обмеження через емоційні проблеми	66,7 %	100 %
Енергія/втома	70 %	80 %
Емоційне благополуччя	76 %	88 %
Соціальна адаптація	62,5 %	87,5 %
Біль	45 %	77,5 %
Загальний стан здоров'я	40 %	55 %

Візуальна аналогова шкала болю:

- до лікування — 7 (сильний);
- після — 2 (слабкий).



3.3. Клінічний випадок № 3 використання аутологічних МСК

Пацієнт В., 42 роки. Скарги на ниючі болі у лівому колінному суглобі, які посилюються під час тривалої ходьби. Болі турбують приблизно 10 років. Лікувався консервативно (НПЗП, фізіопроцедури, ЛФК, бальнеотерапія). Зі слів пацієнта, стан поступово прогресує, болі посилюються. Соматично хворіє на АГ. ІМТ = 34,93. За даними МРТ від 12.11.2022: Дегенеративні зміни лівого колінного суглоба (OA II). Хондромаліяція хряща наколінка (gr. 3), медіального виростка стегнової кістки (gr. 4 за Outerbridge); виростків в/гомілкової кістки та латерального виростка стегнової (gr. 3). Лігаментопатія латеральної колатеральної зв'язки. Тендинопатія сухожилка напівсухожильного м'яза, сухожилка підколінного м'яза. Горизонтальний розрив заднього рогу та тіла медіального меніска (Stoller IIIa), центральна дегенерація заднього рогу латерального меніска. Виразений синовіїт.

Після дообстеження пацієнту запропоновано лікування у вигляді одноразової ін'єкції **аутологічних МСК у кількості 50 млн на 2 мл гіалуронової кислоти**. Контрольне МРТ виконано через рік після ін'єкції.

Наступного дня після ін'єкції препарату у пацієнта з'явився незначний набряк лівого колінного суглоба, який повністю зник на 5 день. Жодних інших побічних ефектів не спостерігалось.

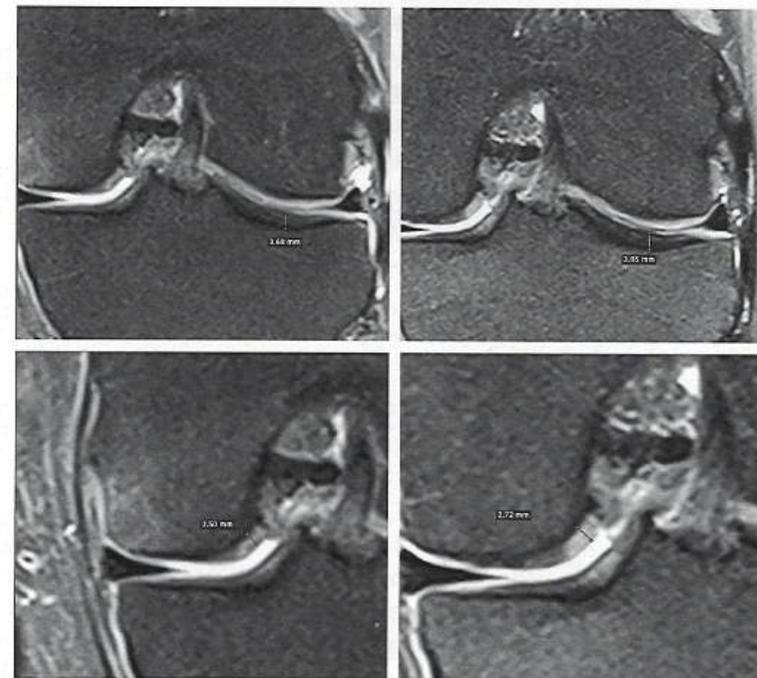


Рис. 13. Контроль МРТ (21.10.2023).

МР-ознаки потовщення хрящової тканини колінного суглоба (різниця з 10 точок виміру становить в середньому 0,2 мм)

Функціональна оцінка стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма:

- ▶ до проведеного лікування — 57 балів (функціональний стан — поганий);
- ▶ після проведеного лікування — 80 балів (функціональний стан — задовільний).

Альгофункціональний індекс Лекена:

- ▶ до проведеного лікування — 13 балів (різко виражений ступінь);

- ▶ після проведеного лікування — 5 балів (середній ступінь).

Шкала WOMAC (Western Ontario and McMaster University):

- ▶ до проведеного лікування — 42;
- ▶ після проведеного лікування — 13.

Оцінка якості життя SF-36	До	Після
Фізична активність	40 %	80 %
Функціональні обмеження через фізичне здоров'я	25 %	75 %
Функціональні обмеження через емоційні проблеми	66,7 %	100 %
Енергія/втома	50 %	75 %
Емоційне благополуччя	72 %	88 %
Соціальна адаптація	50 %	75 %
Біль	45 %	77,5 %
Загальний стан здоров'я	35 %	55 %

Візуальна аналогова шкала болю:

- ▶ до лікування — 8 — сильний;
- ▶ після — 3 — слабкий.



ВИСНОВКИ:

1. Внутрішньосуглобове введення культивованих МСК дозволило пацієнтам відчути покращення у сприйнятті болю (за шкалами WOMAC та ВАШ) під час повсякденної діяльності.

2. Функціональна оцінка стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма та альгофункціональним індексом Лекрена покращилась у всіх пацієнтів протягом усіх періодів спостереження.
3. Оцінка якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 у середньому покращилась на 16,5 %.
4. Одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція культивованих МСК є безпечною та ефективною процедурою, яка приводить до клінічного та функціонального покращення стану пацієнтів з ОА колінних суглобів.

Рекомендації щодо використання культивованих МСК кісткового мозку при хондральних пошкодженнях та остеоартрозі

У серії клінічних випадків, наведених вище, використання культивованих МСК кісткового мозку у формі одноразової внутрішньосуглобової ін'єкції препарату у вигляді суспензії 50 мільйонів аlogenних або аутогенних мезенхімальних стовбурових клітин, загальним об'ємом 3 мл, є ефективним методом лікування травматичних пошкоджень хряща та післятравматичного ОА.

Протипоказання до використання МСК:

1. ОА 4 ступеня та грубі деформації.
2. Запальні та інфекційні артропатії.
3. Активна місцева або системна інфекція.
4. Супутні системні захворювання.
5. Порушення згортання крові, захворювання крові.
6. Імуносупресивна або антикоагулянтна терапія.
7. Вагітність і період лактації (консультування з лікарем).
8. Алергія на компоненти препарату.
9. Загострення хронічних хвороб, термінальні стани.
10. Активні онкологічні захворювання.
11. Психічні розлади.

Розділ 4.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОНДРАЛЬНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ З ВИКОРИСТАННЯМ КУЛЬТИВОВАНИХ МСК

Терапія, що базується на використанні культивованих мезенхімальних стовбурових клітин, відкриває нові можливості для лікування хондральних пошкоджень та остеоартрозу. Вона включає в себе як аутологічні, так і алогенні підходи, що дозволяє адаптувати терапію до потреб кожного пацієнта. Важливо зазначити, що, хоча принципи лікування в основному спільні, етапи процедури можуть варіюватися залежно від типу терапії. Технологія лікування пацієнтів із хондральними пошкодженнями та остеоартрозом з використанням МСК включає наступні етапи:

1 етап — підготовка пацієнта до лікування стовбуровими клітинами

Після того як було обрано тип терапії (аутологічна/алогенна), настає перший етап — підготовка до лікування мезенхімальними стовбуровими клітинами, яка проходить строго індивідуально згідно з планом, що складений лікарем.

Перед початком терапії пацієнт проходить низку лабораторних досліджень, які допомагають визначити, чи є у пацієнта протипоказання:

- загальний аналіз крові з коагулограмою;
- аналіз на рівень цукру в крові;
- загальний аналіз сечі;
- функціональні проби печінки;
- аналіз на протромбіновий індекс;
- аналіз на антитіла до ВІЛ, гепатиту В і С;
- аналіз на антитіла до *T. pallidum*;
- комплексний імунологічний аналіз крові;
- онкологічна панель.

Після проходження пацієнтом лабораторних досліджень визначається тип необхідних для лікування клітин, кратність і спосіб їх уведення для досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Мінімальний термін післяопераційного введення МСК можливий через 1 місяць після хірургічного (артроскопічного) втручання (у випадку відсутності гемартрозу або синовіїту).

2 етап — забір аспірату кісткового мозку

Даний етап необхідний тільки у випадку аутологічної терапії — забір аспірату кісткового мозку для подальшого отримання препарату мезенхімальних стовбурових клітин; при використанні алогенних МСК — етап пропускається. Список протипоказань для донорства та забору МСК:

- аутоімунні захворювання;
- вірусні захворювання;
- прогресуючі дегенеративні неврологічні захворювання;
- бактеріальна інфекція, септицемія;
- сифіліс (в анамнезі і лікований);
- гепатити вірусної етіології;
- жовтяниця нез'ясованої етіології;
- група ризику ВІЛ-інфекції;

- у минулому радіаційна чи хіміотерапія;
- наркоманія, прийом токсичних речовин;
- пухлини різної локалізації.

Також протипоказаннями до забору кісткового мозку для культивування МСК є виявлення у пацієнта:

- сумарних антитіл до HIV1/2;
- ДНК HIV1/2;
- ДНК вірусу гепатиту та/або HbsAg;
- сумарних антитіл до *Treponema pallidum*;
- антитіл IgM до цитомегаловірусу;
- ДНК вірусу герпесу 4 типу.

Мезенхімальні стовбурові клітини отримуть із кісткового мозку, зазвичай із задньої або передньої частини гребеня клубової кістки (тазова кістка). Спочатку знеболюють шкіру й тазову кістку за допомогою препаратів (лідокаїн), а потім спеціальною пункційною голкою проникають у губчасту кістку. Рідину кісткового мозку повільно набирають у попередньо промитий розчином Гепарину (5000 МО/мл 5 мл) шприц. Кожні 2 (дві) хвилини необхідно переносити вміст аспіраційного шприца в пробірку з гепарином і акуратно перемішувати, щоб уникнути утворення згустків кісткового мозку. Після того як у пробірці з гепарином виявляється достатня кількість аспірату кісткового мозку (10–25 мл), голка видаляється і накладається пов'язка. Після аспірації пацієнт перебуває на амбулаторному спостереженні до 1 год, після чого може повертатись до звичного способу життя із незначним обмеженням фізичних навантажень протягом 24 год.

Необхідний об'єм кісткового мозку для лабораторного процесу визначається в кожному окремому випадку з представниками біотехнологічної лабораторії заздалегідь перед забором біоматеріалу. В подальшому для отримання клітинного трансплантату аспірат кісткового мозку транспортується в біотехнологічну лабораторію.

3 етап — робота біотехнологічної лабораторії

На даний час можливе використання двох варіантів клітинних трансплантатів:

1. Препарат «**Аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку**». Трансплантат отримується шляхом спеціальної обробки аспірату кісткового мозку, що отриманий за допомогою аспірації безпосередньо у самого пацієнта і являє собою на першому етапі кістковий мозок, а на другому етапі — культуру мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин, що виділені з аспірату кісткового мозку. При лікуванні остеоартрозу пацієнту ін'єктують клітинний продукт у вигляді суспензії мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин (50 млн). Життєздатність клітин складає від 89 % до 95 %.

2. Препарат «**Алогенні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку людини**» являє собою популяцію клітин, що виділені з кісткового мозку здорових перевірених донорів, які можна отримати за запитом у Банку пуповинної крові та інших тканин і клітин людини. Містить стовбурові клітини мезенхімального походження. Життєздатність клітин у всіх препаратах складала 95–98 %.

4 етап — ін'єкція готового препарату

Одноразове внутрішньосуглобове введення препарату. Головною метою є «доставка» концентрату МСК до місця пошкодження. Під попереднім місцевим знеболенням розчином лідокаїну проводиться одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція препарату аутогенних або алогенних МСК у кількості 50 млн, загальним об'ємом 3 мл. Після ін'єкції накладається асептична пов'язка.

Рекомендації після ін'єкції препарату:

- Місце ін'єкції має залишатись сухим і закритим чистою пов'язкою протягом 24 годин.

- Не приймати гарячу ванну або сауну протягом доби після процедури.
- Не накладати теплі або гарячі компреси на місце ін'єкції протягом 24 годин після процедури.
- Не наносити на місце ін'єкції креми або ліки місцевої дії (які наносяться безпосередньо на шкіру) протягом 24 годин.
- Протягом 72 годин утриматись від фізичних навантажень, тривалого перебування на ногах, бігу або піднімання ваги, активних занять спортом.

Побічні дії та можливі ускладнення. При дотриманні рекомендацій та заходів асептики-антисептики при введенні препарату, ускладнення виникають вкрай рідко. Однак необхідно відзначити можливість наступних реакцій та негативних наслідків лікування:

- Індивідуальна алергічна реакція на препарат зазвичай проявляється: почервонінням, свербіжем, набряками, больовими відчуттями без точної локалізації.
- Гемартроз — крововилив у порожнину суглоба.
- Підшкірна гематома в місці ін'єкції препарату.

Одразу після ін'єкції препарату в суглобі може відчуватися скутість або пружне відчуття при ходьбі, яке зникає протягом 2–3 днів.

Після ін'єкцій у пацієнтів також може спостерігатися невеликий набряк (синовіїт) у ділянці суглоба, який супроводжується незначним больовим синдромом. Протягом 2–3 днів він поступово минає. У цей час фізична активність має бути обмежена. Щоб швидше усунути дискомфорт, рекомендовано застосувати холодний компрес на 10–15 хвилин кожні 4 години.

Прийом знеболювальних препаратів (НПЗП) необхідно узгоджувати з лікарем. Коли набряк зникає, пацієнт може повернутися до звичного способу життя.

Клінічно вираженого ефекту слід очікувати протягом 4–12 тижнів після введення. У цей період рекомендовано зменшити навантаження та уникати застосування нестероїдних протизапальних засобів і кортикостероїдних гормональних препаратів. МСК з гіалуроновою кислотою — це препарат з повільною дією, тому ефект наростатиме протягом кількох місяців.

Висновки

1. Одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція культивованих аутологічних та алогенних BM-MSC є безпечною та ефективною процедурою, яка приводить до клінічного та функціонального покращення стану пацієнтів з ОА.
2. Внутрішньосуглобова ін'єкція культивованих МСК — це сучасний і перспективний метод лікування хондральних пошкоджень та ОА. Особливо ефективно застосовувати його на ранніх етапах при комплексному консервативному лікуванні. Також подібні ін'єкції використовують на стадії післяопераційної реабілітації для прискорення нормалізації гомеостазу в суглобі.
3. Введення МСК безпосередньо у суглоб надає позитивну дію на процеси обміну та регенерації в тканинах суглоба. Після ін'єкції МСК помітно зменшуються больові відчуття, відновлюється втрачений діапазон рухів, зменшується скутість у суглобах.
4. У разі застосування препаратів МСК прогноз лікування пацієнтів сприятливий. Віддалені результати терапії за допомогою МСК з гіалуроновою кислотою вивчені недостатньо. Дослідження в цьому напрямку тривають.
5. Чинні законодавча й галузева нормативні бази дають можливість використання МСК при комплексному лікуванні пацієнтів із хондральними пошкодженнями та ОА синовіальних суглобів.

Список використаних джерел

1. Травматологія та ортопедія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред.: Голки Г. Г., Бур'янова О. А., Климовицького В. Г. — Вінниця : Нова Книга, 2013. — 400 с. : іл. ISBN 978-966-382-496-3.
2. Mazar M, Lespessailles E, Coursier R, Daniellou R, Best TM, Toumi H. Mesenchymal stem-cell potential in cartilage repair: an update. *J Cell Mol Med.* 2014;18(12):2340–50.
3. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(4):494–502.
4. Messier S.P., Resnik A.E., Beavers D.P. et al. (2018) Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 70(11): 1569–1575.
5. Bruyere O., Honvoa G., Veronesec N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthrit. Rheumatism*, 49: 337–350.
6. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. (2017) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 390(10090): e21–33.
7. Pelletier J-P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. (2016) Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.*; 45(Suppl. 4): S22–27.
8. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. (2018) Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Mod. Rheumatol.*, 28(6): 1021–1028.

9. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. (2019) Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*, 36(Suppl. 1): 15–24.
10. Alekseeva L.I., Nasonov E.L. (2013) Osteoarthritis and comorbidities. *Medicographia*, 35: 152–157.
11. Szeto C-C., Sugano K., Wang J-G. et al. (2020) Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Therapy in Patients With Hypertension, Cardiovascular, Renal or Gastrointestinal Comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA Recommendations *Gut.*, 69(4): 617–629.
12. Ungprasert P., Cheungpasitporn W., Crowson C.S., Matteson E.L. (2015) Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Intern. Med.*, 26(4): 285–291.
13. Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K. et al. (2018) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Chronic Pain: Implications of New Data for Clinical Practice. *J. Pain Res.*, 11: 1937–1948.
14. Cooper C., Rannou F., Richette P., Bruyere O. et al. (2017) Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 69(9): 1287–1296.
15. Pelletier J-P., Raynauld J.P., Abram F. et al. (2018) Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res. Ther.*, 20(1): 40.
16. Stitik T.P., Issac S.M., Modi S. et al. (2017) Effectiveness of 3 weekly injections compared with 5 weekly injections of intra-articular sodium hyaluronate on pain relief of products: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 98(5): 1042–1050.

17. van Middelkoop M., Arden N.K., Atchia I. et al. (2016) The OA trial bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(7): 1143–1152.
18. Juni P., Hari R., Rutjes A.W. et al. (2015) Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD005328.
19. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. (2016) Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.*, 45(4 Suppl.): S22–27.
20. Zeng C., Dubreuil M., LaRochelle M.R. et al. (2019) Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With. *JAMA*, 321(10): 969–982.
21. Wang Z.Y., Shi S.Y., Li S.J. et al. (2015) Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.*, 16(7): 1373–1385.
22. da Silva Meirelles L, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20(5–6): 419–27. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.002>.
23. Till, J. E.; McCulloch, E. A. (1961). A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiation Research*. T. 14, № 2. c. 213–222. doi:10.2307/3570892. ISSN 0033–7587.
24. O.Yu. Pototskaya, K.M. Shevchenko (05.05.2022). COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HUMAN STEM CELLS. *Morphologia (англ.)*. doi:10.26641/1997–9665.2022.2.6–21
25. Takahashi, Kazutoshi; Yamanaka, Shinya (25 серпня 2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell(English)*. T. 126, № 4. c. 663–676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024. ISSN 0092–8674. PMID 16904174

26. Оптимізація дозування мезенхімальних стовбурових клітин при використанні в терапії різних патологічних станів та організація надання медичної допомоги — Методичні рекомендації / Паляниця С. С., Горбань А. Є., Лобинцева Г. С. та ін. — Тернопіль : КРОК, 2022. — 50 с. ISBN 978-617-692-677-1
27. Abumaree M, Al Jumah M, Pace RA, Kalionis B. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev.* 2012;8(2):375–92. <https://doi.org/10.1007/s12015-011-9312-0>.
28. Teixeira FG, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: current trends and future challenges. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):75–7. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264455>.
29. Pittenger MF, et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4:22.
30. Martin I, Galipeau J, Kessler C, Le Blanc K, Dazzi F. Challenges for mesenchymal stromal cell therapies. *Sci Transl Med.* 2019;11(480):eaat2189. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat2189>.
31. Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible translation of stem cell research: an assessment of clinical trial registration and publications. *Stem Cell Rep.* 2017;8(5):1190–201. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.013>.
32. Mohamed-Ahmed, S., Fristad, I., Lie, S. A., Suliman, S., Mustafa, K., Vindenes, H., & Idris, S. B. (2018). Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison. *Stem cell research & therapy*, 9(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0914-1>
33. Yamatani, Y., & Nakai, K. (2022). Comprehensive comparison of gene expression diversity among a variety of human stem cells. *NAR genomics and bioinformatics*, 4(4), lqac087. <https://doi.org/10.1093/nargab/lqac087>
34. He, Q., Ye, Z., Zhou, Y., & Tan, W. S. (2018). Comparative study of mesenchymal stem cells from rat bone marrow and adipose tissue. *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 42, 477–489. <https://doi.org/10.3906/biy-1802-52>
35. Kargozar, S., Mozafari, M., Hashemian, S. J., Brouki Milan, P., Hamzehlou, S., Soleimani, M., Joghataei, M. T., Gholipour-malekabadi, M., Korourian, A., Mousavizadeh, K., & Seifalian, A. M. (2018). Osteogenic potential of stem cells-seeded bioactive nanocomposite scaffolds: A comparative study between human mesenchymal stem cells derived from bone, umbilical cord Wharton's jelly, and adipose tissue. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 106(1), 61–72. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33814>
36. Sun, Y., Chen, S., Zhang, X., & Pei, M. (2019). Significance of Cellular Cross-Talk in Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Neovascularization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*
37. Ullah, M., Liu, D. D., & Thakor, A. S. (2019). Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *Iscience*, 15, 421–438.
38. Москальов В.Б. Одержання та оцінка біологічної активності екзометаболітів мезенхімальних стовбурових клітин. УДК [576.535::602:604]::[616.36-003.93+612.017.1+616-002]
39. Mesenchymal stem/stromal cells and their paracrine activity-immunomodulation mechanisms and how to influence the therapeutic potential. *Pharmaceutics*, 14(2), 381.
40. Ullah, M., Liu, D. D., & Thakor, A. S. (2019). Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *Iscience*, 15, 421–438. Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Lopes, B., Sousa, P., & Maurício, A. C. (2022).
41. Xie X, Zhang Ch, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):20. DOI: 10.1186/ar4493.
42. Голюк, Є. Л., Поляченко, Ю. В., Страфун, С. С., Гайович, І. В., & Пшеничний, Т. Є. Концептуальні засади застосування

регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів.

43. Carneiro, D.d.C.; Araújo, L.T.d.; Santos, G.C.; Damasceno, P.K.F.; Vieira, J.L.; Santos, R.R.d.; Barbosa, J.D.V.; Soares, M.B.P. Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9939. <https://doi.org/10.3390/ijms24129939>
44. Dufrane D. Impact of Age on Human Adipose Stem Cells for Bone Tissue Engineering. *Cell Transplantation.* 2017;26(9):1496–1504. doi:10.1177/0963689717721203
45. Kunze KN, Burnett RA, Wright-Chisem J, Frank RM, Chahla J. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Treatments and Available Formulations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020 Jun;13(3):264–280. doi: 10.1007/s12178–020–09624–0.
46. Kim, Y.; Choi, Y.; Koh, Y. Mesenchymal stem cell implantation in knee osteoarthritis: An assessment of the factors influencing clinical outcomes. *Am. J. Sports Med.* 2015, 43, 2293–2301. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Zellner, J.; Pattappa, G.; Koch, M.; Lang, S.; Weber, J.; Pfeifer, C.G.; Mueller, M.B.; Kujat, R.; Nerlich, M.; Angele, P. Autologous mesenchymal stem cells or meniscal cells: What is the best cell source for regenerative meniscus treatment in an early osteoarthritis situation? *Stem Cell Res. Ther.* 2017, 8, 225. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Jo, C.H.; Lee, Y.G.; Shin, W.H.; Kim, H.; Chai, J.W.; Jeong, E.C. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014, 32, 1254–1266. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Jevotovsky, D.S.; Alfonso, A.R.; Einhorn, T.; Chiu, E.S. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: A systematic review. *Osteoarthr. Cartil.* 2018, 26, 711–729. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., Paterson, K., & Boyd, R. (2019). Adipose-derived mesenchy-

mal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative Medicine*, 14(3). Published online on February 14, 2019. <https://doi.org/10.2217/rme-2018–0161>.

51. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Jun;8(6):504–511. doi: 10.1002/sctm.18–0122.
52. Song, Y., Du, H., Dai, C., Zhang, L., Li, S., Hunter, D. J., ... Bao, C. (2018). Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regenerative Medicine*, 13(3), 295–307. doi:10.2217/rme-2017–0152
53. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, Alcayaga-Miranda F, González PL, Muse E, Khoury M, Figueroa FE, Espinoza F. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Mar;8(3):215–224. doi: 10.1002/sctm.18–0053.
54. Orozco, L., Munar, A., Soler, R., Alberca, M., Soler, F., Huguete, M., ... García-Sancho, J. (2014). Treatment of Knee Osteoarthritis With Autologous Mesenchymal Stem Cells. *Transplantation*, 97(11), e66–e68. doi:10.1097/tp.000000000000167
55. Chahal, J., Gómez-Aristizábal, A., Shestopaloff, K., Bhatt, S., Chaboureau, A., Fazio, A., Chisholm, J., Weston, A., and others. (2019). Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Osteoarthritis Results in Overall Improvement in Pain and Symptoms and Reduces Synovial Inflammation. *Stem Cells Translational Medicine*. Published online on April 9, 2019.
56. Vega, A., Martín-Ferrero, M. A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, A., ... García-Sancho, J. (2015). Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mes-

enchymal Stem Cells. Transplantation, 99(8), 1681–1690. doi:10.1097/tp.0000000000000678

57. Lamo-Espinosa, J.M., Mora, G., Blanco, J.F. et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med* 16, 213 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1591-7>
58. Khalifeh Soltani, S., Forogh, B., Ahmadbeigi, N., Hadizadeh Kharazi, H., Fallahzadeh, K., Kashani, L., ... Vasei, M. (2018). Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study. *Cytotherapy*. doi:10.1016/j.jcyt.2018.11.003
59. Soler, R., Orozco, L., Munar, A., Coll, R., Codinach, M., Garcia-Lopez, J., & others. (2016). Final results of a phase I–II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*, Volume 23, Issue 4, Pages 647–654, August 2016.
60. Wong, K. L., Lee, K. B. L., Tai, B. C., Law, P., Lee, E. H., & Hui, J. H. P. (2013). Injectable Cultured Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Varus Knees With Cartilage Defects Undergoing High Tibial Osteotomy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial With 2 Years' Follow-up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 29(12), 2020–2028. doi:10.1016/j.arthro.2013.09.074
61. Yong-Beom Park, Chul-Won Ha, Choong-Hee Lee, Young Cheol Yoon, Yong-Geun Park, Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up, *Stem Cells Translational Medicine*, Volume 6, Issue 2, February 2017, Pages 613–621, <https://doi.org/10.5966/sctm.2016-0157>

62. Dilogo, I. H., Canintika, A. F., Hanitya, A. L., Pawitan, J. A., Liem, I. K., & Pandelaki, J. (2020). Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating osteoarthritis of the knee: a single-arm, open-label study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. doi:10.1007/s00590-020-02630-5 <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-017-0689-6#Tab4>
63. Al-Najar, M., Khalil, H., Al-Ajlouni, J. et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *J Orthop Surg Res* 12, 190 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>
64. Song Y, Du H, Dai C, Zhang L, Li S, Hunter DJ, Lu L, Bao C. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regen Med*. 2018 Apr;13(3):295–307. doi: 10.2217/rme-2017-0152. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29417902.
65. Lamo-Espinosa, J. M., Mora, G., Blanco, J. F., Granero-Moltó, F., Nuñez-Córdoba, J. M., Sánchez-Echenique, C., ... & Prósper, F. (2016). Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of translational medicine*, 14(1), 1–9.
66. Vega, A., Martín-Ferrero, M. A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, A., ... & García-Sancho, J. (2015). Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*, 99(8), 1681–1690.
67. Lv, Z.; Cai, X.; Bian, Y.; Wei, Z.; Zhu, W.; Zhao, X.; Weng, X. Advances in Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: From Preclinical and Clinical Perspectives. *Bioengineering* 2023, 10, 195. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020195>
68. Wakitani, S.; Nawata, M.; Tensho, K.; Okabe, T.; Machida, H.; Ohgushi, H. Repair of articular cartilage defects in the patel-

lo-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: Three case reports involving nine defects in five knees. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007, 1, 74–79. [Google Scholar] [CrossRef]

69. Centeno, C.J.; Busse, D.; Kisiday, J.; Keohan, C.; Freeman, M.; Karli, D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician* 2008, 11, 343–353. [Google Scholar]
70. Orozco, L.; Munar, A.; Soler, R.; Alberca, M.; Soler, F.; Huguet, M.; Sentís, J.; Sánchez, A.; García-Sancho, J. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: A pilot study. *Transplantation* 2013, 95, 1535–1541. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Orozco, L.; Munar, A.; Soler, R.; Alberca, M.; Soler, F.; Huguet, M.; Sentís, J.; Sánchez, A.; García-Sancho, J. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: Two-year follow-up results. *Transplantation* 2014, 97, e66–e68. [Google Scholar] [CrossRef]
72. Lamo-Espinosa, J.; Mora, G.; Blanco, J.; Granero-Moltó, F.; Nuñez-Córdoba, J.; Sánchez-Echenique, C.; Bondía, J.; Aquerreta, J.; Andreu, E.; Ornilla, E. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J. Transl. Med.* 2016, 14, 246. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Lamo-Espinosa, J.M.; Blanco, J.F.; Sánchez, M.; Moreno, V.; Granero-Moltó, F.; Sánchez-Guijo, F.; Crespo-Cullel, I.; Mora, G.; Vicente, D.D.S.; Pompei-Fernández, O.; et al. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *J. Transl. Med.* 2020, 18, 356. [Google Scholar] [CrossRef]

74. Vangsness, C., Jr.; Farr, J., 2nd; Boyd, J.; Dellaero, D.; Mills, C.; LeRoux-Williams, M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: A randomized, double-blind, controlled study. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2014, 96, 90–98. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Vega, A.; Martin-Ferrero, M.; Del Canto, F.; Alberca, M.; Garcia, V.; Munar, A.; Orozco, L.; Soler, R.; Fuertes, J.; Huguet, M.; et al. Treatment of Knee Osteoarthritis with Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2015, 99, 1681–1690. [Google Scholar] [CrossRef]
76. Gupta, P.; Chullikana, A.; Rengasamy, M.; Shetty, N.; Pandey, V.; Agarwal, V.; Wagh, S.; Vellotare, P.; Damodaran, D.; Viswanathan, P.; et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeuce!®): Preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res. Ther.* 2016, 18, 301. [Google Scholar] [CrossRef]
77. Jo, C.H.; Lee, Y.G.; Shin, W.H.; Kim, H.; Chai, J.W.; Jeong, E.C. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014, 32, 1254–1266. [Google Scholar] [CrossRef]
78. Koh, Y.-G.; Choi, Y.-J. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee* 2012, 19, 902–907. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
79. Pers, Y.-M.; Rackwitz, L.; Ferreira, R.; Pullig, O.; Delfour, C.; Barry, F.; Sensebe, L.; Casteilla, L.; Fleury, S.; Bourin, P.; et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2016, 5, 847–856. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
80. Freitag, J.; Bates, D.; Wickham, J.; Shah, K.; Huguenin, L.; Tenen, A.; Paterson, K.; Boyd, R. Adipose-derived mesenchymal stem

cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Regen. Med.* 2019, 14, 213–230. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

81. Lee, W.; Kim, H.; Kim, K.; Kim, G.; Jin, W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2019, 8, 504–511. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Lu, L.; Dai, C.; Zhang, Z.; Du, H.; Li, S.; Ye, P.; Fu, Q.; Zhang, L.; Wu, X.; Dong, Y.; et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: A prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. *Stem Cell Res. Ther.* 2019, 10, 143. [Google Scholar] [CrossRef]
83. Lu, L.; Dai, C.; Du, H.; Li, S.; Ye, P.; Zhang, L.; Wang, X.; Song, Y.; Togashi, R.; Vangsness, C.T.; et al. Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: A Phase I pilot study. *Regen. Med.* 2020, 15, 1625–1636. [Google Scholar] [CrossRef]
84. Wang, Y.; Jin, W.; Liu, H.; Cui, Y.; Mao, Q.; Fei, Z.; Xiang, C. Curative Effect of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells by Intra-Articular Injection for Degenerative Knee Osteoarthritis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2016, 30, 1472–1477. [Google Scholar]
85. Park, Y.; Ha, C.; Lee, C.; Yoon, Y.; Park, Y. Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Transl. Med.* 2017, 6, 613–621. [Google Scholar] [CrossRef] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26058927/>
86. Emadedin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, Mohseni F, Moghadasali R, Mardpour S, Hosseini SE, Niknejadi M, Moeininia F,

Aghahosseini Fanni A, Baghban Eslaminejhad R, Vosough Dizaji A, Labibzadeh N, Mirazimi Bafghi A, Baharvand H, Aghdami N. Long-Term Follow-up of Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee, Ankle, or Hip Osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2015 Jun;18(6):336–44. <https://academic.oup.com/stmcls/article/32/5/1254/6444493>

87. Chris Hyunchul Jo, Young Gil Lee, Won Hyoung Shin, Hyang Kim, Jee Won Chai, Eui Cheol Jeong, Ji Eun Kim, Hackjoon Shim, Ji Sun Shin, Il Seob Shin, Jeong Chan Ra, Sohee Oh, Kang Sup Yoon, Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial, *Stem Cells*, Volume 32, Issue 5, May 2014, Pages 1254–1266, <https://doi.org/10.1002/stem.1634>

Наукове видання

Бур'янов Олександр Анатолійович
Омельченко Тарас Миколайович
Клапчук Юрій Вікторович та ін

**КУЛЬТИВОВАНІ АУТОЛОГІЧНІ ТА АЛОГЕННІ МЕЗЕНХІМАЛЬНІ
СЛОВБУРОВІ КЛІТИНИ КІСТКОВОГО МОЗКУ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХОНДРАЛЬНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ
ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ СИНОВІАЛЬНИХ СУГЛОБІВ**

Методичні рекомендації

Упорядник видання: В. І. Побережний
Редактор О. В. Марчук
Коректор Л. Я. Шутова
Верстка: О. С. Парфенюк

Підписано до друку 02.12.24. Формат 60×84/16.
Папір крейдований. Гарнітура *Calibri* Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 4,2. Наклад 200 прим. Зам. № 8470.

Видавництво «Твори»
Свідоцтво ДК № 6188 від 18.05.2018 року
вул. Немирівське шосе, Україна, 62а, м. Вінниця, 21034
info@tvoru.com.ua

Віддруковано з готових цифрових носіїв
На замовлення ТОВ «Академія Медичного Розвитку»