

М. А. Герасименко¹, Е. В. Жук², А. С. Ленковец², С. И. Третьяк³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ГОНАРТРОЗА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²,
УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска»³

В обзоре приведены литературные сведения, посвященные экспериментальному и клиническому применению различных комбинаций факторов регенерации суставного хряща, таких как обогащенная тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота и, в особенности, мезенхимальные стволовые клетки, на различных стадиях дегенеративных процессов, а также при наличии посттравматических дефектов суставного хряща коленного сустава. Поиск наиболее эффективных комбинаций названных сред, вариантов приготовления смеси, различных концентраций компонентов на сегодняшний день представляет одну из наиболее актуальных задач нехирургической ортопедии. В то же время сочетание применения указанных консервативных способов стимуляции регенерации суставного хряща с малоинвазивным артроскопическим лечением имеет еще больший потенциал.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, регенерация, суставной хрящ, гонартроз.

M. A. Gerasimenko, Y. V. Zhuk, A. S. Lenkovets, S. I. Tratsiak

EFFICIENCY OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF GONARTHROSIS

The review presents literature data on the experimental and clinical use of various combinations of articular cartilage regeneration factors such as platelet enriched plasma, hyaluronic acid and, in particular, mesenchymal stem cells, at various stages of degenerative processes, as well as in the presence of posttraumatic defects of the articular cartilage of the knee joint. The search for the most effective combinations of these options, variety for preparing the mixture, use of different concentrations of components today is one of the most important issue of non-surgical orthopedics. At the same time, the combination of the use of these conservative methods of stimulating the regeneration of articular cartilage with minimally invasive arthroscopic treatment may have even greater potential, and further researches on the base of presented works should be performed.

Key words: mesenchymal stem cells, regeneration, articular cartilage, gonarthrosis.

Гонартроз (ГА) является наиболее распространенным заболеванием коленного сустава и встречается примерно у 15% мирового населения в возрасте старше 60 лет. Основными симптомами ГА являются боль и ограничение амплитуды движений, которые влияют на качество жизни пациента [3, 7]. Современная медикаментозная терапия в основном направлена на использование НПВС, кортикостероидов, глюкозамина и хондроитина, что, однако, не позволяет значительно отсрочить необходимость выполнения тотального эндопротезирования коленного сустава [3].

В настоящее время методы тканевой инженерии используются во многих сферах медицины, в том числе и для решения проблемы восстановления поврежденно-го суставного хряща. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются привлекательным вариантом для клинического применения [2, 5]. Предполагают, что эти клетки снижают интенсивность воспаления и боли в коленном суставе. Целый ряд факторов роста, биологических модуляторов и белков внеклеточного матрикса, продуци-

руемых МСК, играют ключевую роль в иницировании процесса восстановления поврежденного хряща [5]. При этом клетки доступны для внутрисуставного введения даже в амбулаторных условиях [7].

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) и обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) используются в качестве иных вариантов нехирургического лечения. Эффект от использования ОТП заключается в стимулировании регенерации тканей хряща факторами роста, содержащимися в тромбоцитах. ГК играет роль биологической смазки суставной поверхности и транспортирует питательные вещества, полученные из синовиальной оболочки [3].

В работе Garay-Mendoza et al. (2017) [7] проведено исследование 51 пациента с гонартрозом 1 и 2 стадии, которые были разделены на 2 группы. В первой группе (26 человек) вводили МСК в виде одной внутрисуставной инъекции через сухожилие надколенника в суставное пространство пораженного коленного сустава. Стволовые клетки получали путем аспирации красного костного

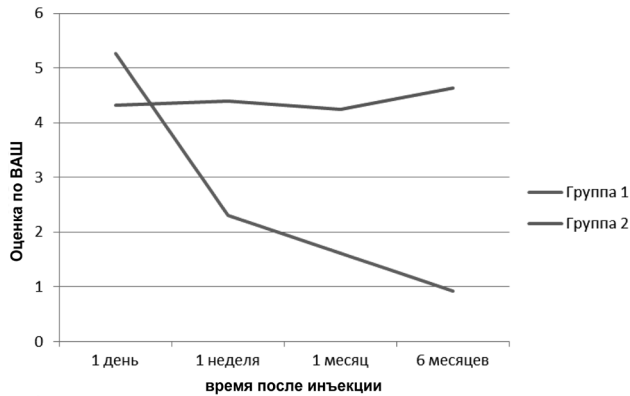


Рис. 1. Динамика ВАШ в группах пациентов с гонартрозом при использовании различных методов консервативного лечения [7]

мозга из гребня подвздошной кости. Внутрисуставная инъекция проводилась в амбулаторных условиях. Второй группе (25 человек) проводилось лечение пероральным ацетаминофеном. Показатель интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для группы 1 через неделю составил 2.31 ± 2.24 ; через месяц составил 1.62 ± 2.04 ; через 6 месяцев – 0.92 ± 1.29 . Для 2 группы ВАШ составил 4.40 ± 2.44 через неделю и ВАШ 4.64 ± 2.43 через 6 месяцев (см. рисунок 1). Функциональная активность (по шкале WOMAC – 100 баллов указывают лучший результат) в 1 группе составила 87.62 ± 17.61 через месяц; 91.48 ± 9.79 через 6 месяцев. А в группе 2, соответственно 73.34 ± 16.22 через месяц; 72.29 ± 14.84 через 6 месяцев.

В работе Soler et al. (2015) [4] исследуемая группа состояла из 15 пациентов с гонартрозом 2 и 3 стадий. МСК вводили в коленный сустав парапателлярно медиально в операционной. Красный костный мозг был взят из гребней обеих подвздошных костей. Существенное снижение интенсивности боли по ВАШ в повседневной активности было обнаружено уже на восьмой день после начала лечения и продолжалось до конца периода исследования. Наблюдалось значительное увеличение функциональной активности пациентов через двенадцать месяцев после инъекции МСК.

Koh Yong-Gon et al. (2013) [2] исследовали действие внутрисуставной инъекции жировых мезенхимальных стволовых клеток для лечения пожилых пациентов с гонартрозом. 30 пациентам в возрасте 65–80 лет была проведена инъекция жировыми МСК в область наиболее выраженного поражения гиалинового хряща коленного сустава под артроскопическим контролем. Подкожная жировая ткань собиралась с обеих ягодиц с помощью липосакции, затем выделяли стромальные сосудистые фракции и стволовые клетки. В результате средняя оценка ВАШ уменьшилась с $4,7 \pm 1,6$ до операции до $1,7 \pm 1,4$ при двухлетнем наблюдении. 16 пациентов сообщили, что их удовлетворенность данной методикой является отличной (53%), 7 – хорошей (23%), 4 – удовлетворительной (13%) и 3 – неудовлетворительной (10%). 16 пациентам была произведена повторная артроскопия коленного сустава. «Отличный» результат был констатирован в том случае, когда благоприятные изменения были отмечены на протяжении всего дегенеративного хряща с хорошей интеграцией к соседней нормальной суставной поверх-

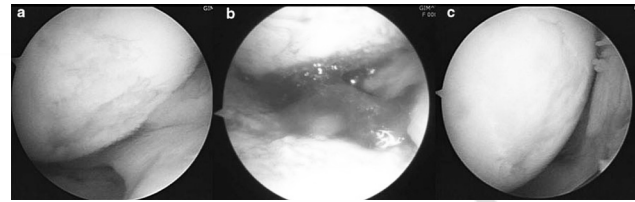


Рисунок 2. Артроскопическая картина: а – дефект хряща медиального мыщелка бедренной кости, б – введенные стволовые клетки, с – «отличный» результат [2]

ности. «Хороший» – когда образующаяся хрящевая ткань частично покрывала дегенеративный хрящ по сравнению с тем, который был отмечен до операции. «Удовлетворительный» – когда не определялось значимых изменений в течение 2 лет по сравнению с дооперационным. «Неудовлетворительный» - при прогрессировании дегенерации хряща по сравнению с «до операции». При артроскопическом исследовании в 3 случаях результат был «отличный» (см. рисунок 2), в 7 – «хороший», в 4 – «удовлетворительный», у 2 пациентов – «неудовлетворительный».

В своем исследовании Lamo-Espinosa J. M. et al. (2016) [6] оценили эффективность использования МСК у 30 пациентов с гонартрозом 1 и 2 стадии. В этом исследовании изучались 3 группы в течение года. «Контрольная группа»: получала внутрисуставную инъекцию гиалуроновой кислоты. «Группа с низкой дозой МСК»: пациентам вводили 10×10^6 стволовых клеток с последующей внутрисуставной инъекцией ГК. Красный костный мозг был получен из гребня подвздошной кости в стерильных условиях. «Группа с высокой дозой МСК»: проводилась внутрисуставная инъекция 100×10^6 клеток с ГК. Инъекцию клеток проводили у латерального края надколенника. Не было отмечено побочных эффектов или осложнений после данного лечения. В результате у пациентов первой группы (которые получали исключительно ГК) не было никаких изменений интенсивности боли по ВАШ. При этом во второй и третьей группах пациентов показатель ВАШ был значительно снижен при лечении с применением низких и высоких доз МСК (см. рисунок 3). Также у этих пациентов увеличилась амплитуда движений в суставе, при этом эффект наблюдался быстрее в группе пациентов, получавших более высокую дозу стволовых клеток. Рентгенологическое исследование коленного сустава в течение 12 месяцев наблюдения показало незначитель-

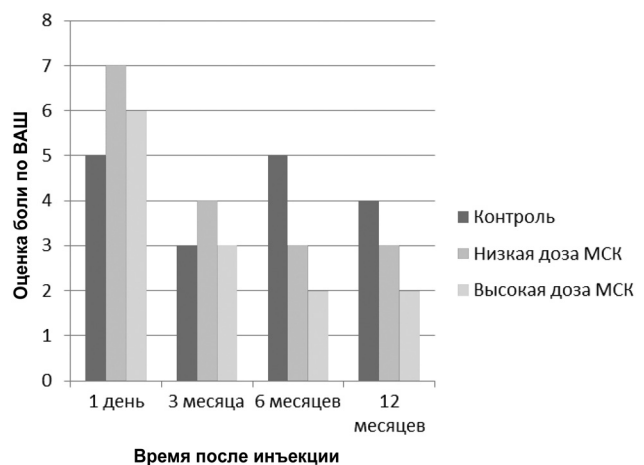


Рисунок 3. Средний показатель интенсивности болевого синдрома по ВАШ при использовании средств регенерации [6]

ное уменьшение суставной щели у пациентов «контрольной группы», что не наблюдалось у пациентов, получавших МСК.

Ke Su et al. (2018) [3] сравнили внутрикостную инфильтрацию и внутрисуставную инъекцию обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза. 82 пациента были разделены на 3 группы. Пациентам группы «А» проводилась внутрисуставная инъекция ОТП в сочетании с внутрикостной инфильтрацией медиального мыщелка бедренной кости. Пациентам группы «В» проводилась внутрисуставная инъекция ОТП. Пациентам группы «С» вводили ГК в суставную полость. Были выявлены значительные различия в оценке боли по ВАШ для 3 групп. Уменьшение боли для группы «А» было значительно больше, чем в группах «В» и «С»; однако для групп «В» и «С» не было обнаружено существенной разницы в сроки 1, 6 и 18-м месяцев. Что касается группы «А», наиболее значимые улучшения были обнаружены на 3-м месяце после инъекции.

Jo Chris Hyunchul et al. (2014) [5] провели исследование в группе из 18 пациентов с гонартрозом 1 и 2 стадии. С помощью артроскопии выполнялась инъекция МСК. Стволовые клетки были получены путем липосакции из брюшного подкожного жира. Пациентов разделили на 3 группы: с низкой, средней и высокой дозой МСК ($1,0 \times 10^7$, $5,0 \times 10^7$, $1,0 \times 10^8$ соответственно). Через 6 месяцев ВАШ для боли уменьшалась во всех группах, наиболее значительно снижаясь (с 79,6 до 44,2) в группе с высокой дозировкой МСК. Функциональная активность (по шкале WOMAC) через 6 месяцев после инъекции также была наилучшей в группе с высокой дозой МСК. Размер дефекта хряща, измеренный с помощью МРТ, значительно уменьшался в медиальных латеральных мыщелках бедренной и большеберцовой кости уже в течение 6 месяцев в группе с применением высоких доз МСК. Существенных изменений в других группах не было. Также проводили оценку артроскопической картины: сравнивали состояние суставных поверхностей мыщелков бедренной и большеберцовой костей до и через 6 месяцев после инъекции МСК. Продемонстрированы следующие результаты. В 1-й группе: через 6 месяцев хрящевые островки образуются в обоих мыщелках, а большая часть суставной поверхности остается оголенной. Во 2-й группе: наблюдалось почти полное отсутствие суставного хряща на обоих мыщелках бедренной кости перед инъекцией, а через 6 месяцев в медиальном бедренном мыщелке выявлен участок сформированного хряща с образованием вокруг него дополнительных хрящевых «пятен». В 3-й группе через 6 месяцев после инъекции на месте дефектов суставного хряща медиального мыщелка бедренной кости был обнаружен глянцевый белый и твердый хрящ. При этом размер дефектов суставного хряща на латеральном большеберцовом мыщелке, а также на надколеннике не изменялся во всех группах в течение 6 месяцев.

Yong-Beom Park et al. (2016) [1] исследовали эффективность МСК, взятых из пуповинной крови. С помощью артроскопии стволовые клетки были введены 7 пациентам с дефектами суставного хряща медиального мыщелка бедренной кости. В течение 7 лет побочных реакций не наблюдалось. При повторной артроскопии: регенерированный хрящ имел гладкую поверхность с твердой консистенцией, а также показал хорошую интеграцию с окружающими тканями. Данные гистологического исследова-

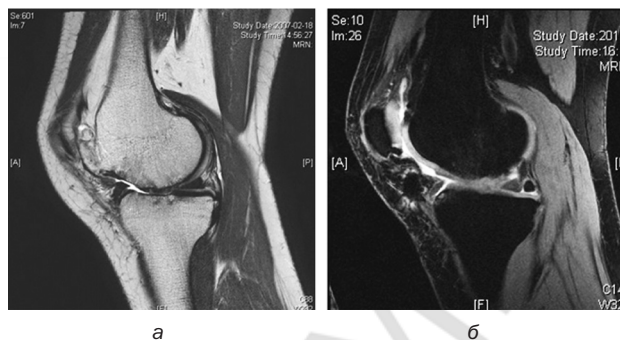


Рисунок 4. МРТ коленного сустава: а – дефект у медиального мыщелка бедренной кости; б – регенерация хряща на месте дефекта через 3 года после трансплантации [1]

ния показали, что регенерированная ткань имеет схожую с нормальным гиалиновым хрящом клеточную структуру. Иммуногистохимическое окрашивание выявило увеличение содержания коллагена типа II, что характерно для суставного гиалинового хряща. Оценка боли по ВАШ улучшилась с 49,1 до 19,3 уже через 24 недели после трансплантации. МРТ через 3 года демонстрировала уменьшение размеров дефекта суставного хряща (см. рисунок 4).

Vega et al. (2015) [8] изучили 2 группы пациентов с гонартрозом 1 и 2 стадии. В 1-й группе (15 человек) вводили аллогенные МСК в коленный сустав, взятые из подвздошного гребня донора. Во 2-й группе выполняли инъекцию ГК. Боль значительно снижалась через 6 и 12 месяцев в 1-й группе. Во 2-й группе определялись более высокие значения интенсивности боли. В 1-й группе 77% пациентов были удовлетворены результатом лечения, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 38%. Проводилось МРТ-исследование с T2-картированием, по результатам которого констатировано снижение уровня воспаления субхондральной области у пациентов 2-й группы.

Представленные результаты подтверждают целесообразность и безопасность внутрисуставной инъекции МСК. Преимущества используемой методологии – легкий доступ к стволовым клеткам и отсутствие необходимости в госпитализации. Кроме того, лечение с применением МСК обладало противовоспалительным и регенеративным эффектами. Использование данной методики может быть перспективным для лечения гонартроза. Терапия стволовыми клетками, полученными из жировой ткани, эффективна в восстановлении хрящевой ткани, уменьшении интенсивности боли и улучшении функции коленного сустава у пожилых пациентов.

Литература

1. *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 / Yong-Beom Park [et al.] // Stem cells translational medicine. – 2016;5:1–9.*
2. *Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis / Koh Yong-Gon [et al.] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2015 May;23(5):1308–16.*
3. *Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis / Ke Su [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2018 May;37(5):1341–1350.*

4. *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 / R. Soler [et al.] // *Knee*. – 2016 Aug;23(4):647–54.

5. *Intra-Articular* Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial / Jo Chris Hyunchul [et al.] // *Stem Cells*. – 2014; 32:1254–1266.

6. *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. M. Lamo-Espinosa [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2016 14:246.

7. *The effect* of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis / D. Garay-Mendoza [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2018 Jan;21(1):140–147.

8. *Treatment* of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial / A. Vega [et al.] // *Transplantation*. – 2015;99: 1681–1690.

Поступила 10.04.2018 г.